

EINE EINFACHE SYNTHESE VON
6-CYANO-2-(4-CYANOPHENYL)-INDOL,
ÜBER DIE DARSTELLUNG VON
1,2-BIS-(6-CYANO-2-INDOLYL)-ÄTHYLEN
SOWIE ÜBER DEN EINFLUSS VON METHYL -
SULFONYL-GRUPPEN AUF DIE FLUORESZENZ VON
BENZO[b]THIOPHEN-1,1-DIOXIDEN

von
Hans-Peter Wolff
aus
Berlin

1977

1977 # 190



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0031

EINE EINFACHE SYNTHESE VON
6-CYANO-2-(4-CYANOPHENYL)-INDOL,
ÜBER DIE DARSTELLUNG VON
1,2-BIS-(6-CYANO-2-INDOLYL)-ÄTHYLEN
SOWIE ÜBER DEN EINFLUSS VON METHYL -
SULFONYL-GRUPPEN AUF DIE FLUORESCENZ VON
BENZO[b]THIOPHEN-1,1-DIOXIDEN

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Hans-Peter Wolff

aus

Berlin

Als Dissertation genehmigt
von den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 1977

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. E. Schweizer
Erstberichterstatter : Professor Dr. O. Dann
Zweitberichterstatter : Professor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1972
bis November 1976 im Institut für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und
die stets fördernde Unterstützung bei ihrem Fortgang.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	1
1. <u>Theoretischer Teil</u>	3
1. 1. <u>Indole</u>	3
1. 1. 1. Pharmazeutische Verwendungsmöglichkeiten aromati- scher Diamidine	3
Formelübersicht	4
1. 1. 2. Neue Synthesewege für 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)- indol (8)	7
Formelschema A	8
1. 1. 3. Darstellung von Stilbamidinen	12
Formelschema B	13
1. 1. 4. 6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol (14b) und 6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)	14
Formelschema C	15
1. 1. 5. Synthesemöglichkeiten für 1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)- äthylen (26)	19
Formelschema D	22-23
1. 1. 6. Synthese von 1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28) ...	29
Formelschema E	30
Tabelle I	31
1. 2. <u>Benzo [b] thiophene</u>	33
1. 2. 1. Der Einfluß von Methylsulfonylgruppen auf die Fluores- zenz von 2-Phenylbenzo [b] thiophen-1,1-dioxid	33
1. 2. 2. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen-1,1- dioxid (32)	33
Formelschema F	35
1. 2. 3. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo [b] thiophen (36)	38
Formelschema G	39

1. 2. 4.	5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)- benzo[b] thiophen-1, 1-dioxid (42)	40
	Formelschema H	41
1. 2. 5.	UV-Absorptions- und Fluoreszenzmessungen	43
1. 2. 5. 1.	Allgemeine Angaben	43
1. 2. 5. 2.	Auswertung der Indole	44
	Tabelle II	45
1. 2. 5. 3.	Auswertung der Benzo[b] thiophene	49
	Tabelle III	50
1. 2. 6.	Massenspektren	54
2.	<u>Experimenteller Teil</u>	59
2. 1.	Allgemeine Angaben	59
2. 2.	<u>6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8)</u>	
	4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1)	61
	4-Cyanobenzaldehyd (2)	61
	4, 4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a)	62
	4-Cyanobenzylchlorid (4a)	64
	4-Cyanobenzylbromid (4b)	65
	4-Cyanobenzyljodid (4c)	65
	4-Cyanophenylnitromethan (4d)	66
	4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e)	67
	4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a)	68
	4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)	68
	Tabelle IV	70
	4-Cyano-2-nitrobenzyljodid (5 f)	71
	4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g)	71
	Versuche zur Darstellung von	
	1-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-propen	72
	2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-(4-cyanophenyl)-1- nitroäthylen (6)	73

2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-3-(4-cyanophenyl)- oxiran (7)	74
6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8)	75
Tabelle V	77
Tabelle VI	78

2.3. Stilbamidinderivate

4,4'-Diamidino-2-nitrostilben-dihydrochlorid (3b)	79
4,4'-Dicyano-2,2'-dinitrostilben (9a)	80
2,2'-Diamino-4,4'-dicyanostilben (9b)	81
2,2'-Diacetylamino-4,4'-dicyanostilben (9c)	81
2,2'-Diacetylamino-4,4'-diamidinostilben- dihydrochlorid (9d)	82

2.4. 6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol (14b)

4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäuremethylester (10)	82
6-Cyano-2-indolyl-carbonsäuremethylester (11)	83
6-Cyano-2-hydroximethylindol (12)	84
6-Cyano-2-formylindol (13)	85
6-Cyano-2-(4-cyanostyryl)-indol (14a)	86
6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol-dihydrochlorid (14b)	86

2.5. 6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)

6-Cyano-2-(4-cyano-2-nitrostyryl)-indol (15)	87
6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)	89

2.6. trans-1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26)

4-Cyano-2-nitrozimtsäureäthylester (17)	90
4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18)	90
4-Cyano-2-nitrozimtalkohol (19)	91
4-Cyano-2-nitrocinnamylbromid (20)	92
4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphonium- bromid (21)	93
5-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2,4-pentadien-1-al (22)	93

1, 6-Bis-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1, 3, 5-hexatrien (23)	94
3-(6-Cyano-2-indolyl)-acrolein (24)	97
1-(6-Cyano-2-indolyl)-4-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1, 3-butadien (25)	98
trans-1, 2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26)	100
2. 7. <u>1, 4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28)</u>	
1, 4-Bis-(4-cyano-2-nitrostyryl)-benzol (27)	102
1, 4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28)	103
2. 8. <u>2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1, 1-dioxid (32)</u>	
4-Methylmerkaptophenylmerkaptan (29)	105
Phenyl-4-methylmerkaptophenacyl-sulfid (30a)	106
Phenyl-4-methylsulfonylphenacyl-sulfid (30b)	107
4-Methylmerkaptophenyl-phenacylsulfid (30c)	107
(4-Methylmerkaptophenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30d)	108
(4-Methylsulfonylphenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30e)	109
(4-Methylsulfonylphenyl)-(4-methylsulfonylphenacyl)-sulfid (30f)	109
(3-Methylmerkaptophenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30g)	110
2-(4-Methylmerkaptophenyl)-benzo[b]thiophen (31a)	111
2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen (31b)	112
2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1, 1-dioxid (32)	113
2. 9. <u>2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo[b]thiophen (36)</u>	
4-Methylsulfonylbenzylmerkaptan (33)	114
2-Benzylmerkapt-5-nitrobenzaldehyd (34a)	115
N-(2-Benzylmerkapt-5-nitrobenzyliden)-phenylamin (35) ..	115
2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkapt)-5-nitrobenzaldehyd (34b)	116
2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo[b]thiophen (36) ..	116

2. 10.	<u>5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo [b] - thiophen-1, 1-dioxid (42)</u>	
	2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen-3- carbonsäure (40a)	117
	2-(Carboximethylthio)-5-methylsulfonylbenzoesäure (37) ...	119
	3-Acetoxi-5-methylsulfonylbenzo [b] thiophen (38)	119
	5-Methylsulfonyl-2-benzo [b] thiophenchinon-p- dimethylaminoanil	120
	5-Methylsulfonyl-benzo [b] thiophen-2, 3-dion (38a)	120
	2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkpto)-5-methylsulfonyl- phenyl-glyoxylsäure (39b)	121
	2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-methylsulfonyl-benzo [b] - thiophen-3-carbonsäure (40b)	121
	5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo [b] - thiophen (41)	122
	5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo [b] - thiophen-1, 1-dioxid (42)	123
3.	<u>Literaturverzeichnis</u>	124

Lebenslauf

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Das - ausgehend von p-Tolunitril - aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) und 4-Cyanobenzaldehyd (2) leicht zugängliche, bekannte 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a) konnte nach J. C a d o g a n mit Triäthylphosphit zum 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8) ringgeschlossen werden. Ebenso ließ sich das - aus dem (mit Hilfe der K r ö h n k e - Reaktion erhältlichen) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) und 4-Cyanophenylnitromethan (4d) dargestellte - 4,4'-Dicyano-2,β-dinitrostilben (6) in 60 %iger Ausbeute mit Zinkstaub/Eisessig in das 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8) umwandeln.

Das 6-Cyano-2-formylindol (13) wurde durch W i t t i g - Reaktion mit 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e) in 6-Cyano-2-(4-cyanostyryl)-indol (14) übergeführt. Die Umsetzung des 6-Cyano-2-formylindol (13) mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) führte zum 6-Cyano-2-(4-cyano-2-nitrostyryl)-indol (15), welches beim Ringschluß mit Triäthylphosphit 6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16) ergab.

Das 1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26) war sowohl durch den doppelseitigen C a d o g a n -Ringschluß aus 1,6-Bis-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3,5-hexatrien (23) als auch durch halbseitigen Ringschluß aus 1-(6-Cyano-2-indolyl)-4-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3-butadien (25) erhältlich.

Im ersten Fall führten folgende Kombinationen zum Ziel: 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) und Maleindialdehyd; 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) und 5-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2,4-pentadien-1-al (22); 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit 2-Buten-1,4-bis-(triphenylphosphoniumchlorid) sowie 4-Cyano-2-nitrozimaldehyd (18) und 4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphoniumbromid (21).

Der für die Darstellung von 1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26) eher empfehlenswerte halbseitige Ringschluß benützte die Kombination 6-Cyano-

2-formylindol (13) mit 4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphonium-bromid (21), wogegen die Umsetzung von 3-(6-Cyano-2-indolyl)-acrolein (24) mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) deutlich abfiel.

Überraschend einfach war aus Terephthalaldehyd und 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) das 1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28) zugänglich.

Durch Ringschluß von Phenyl-4-methylmerkaptophenacyl-sulfid (30a) und (3-Methylmerkaptophenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30g) mit Aluminiumchlorid wurde 2-(4-Methylmerkaptophenyl)-benzo[b]thiophen (31a) erhalten. Ringschluß von Phenyl-4-methylsulfonylphenacyl-sulfid (30b) mit Polyphosphorsäure ergab 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen (31b). Die Oxidation beider Ringschlußprodukte mit H_2O_2 /Eisessig ergab das 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (32).

Über die Schlüsselverbindung 2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkapto)-5-methylsulfonylphenyl-glyoxylsäure (39b) war 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen (41) zugänglich, welches durch Oxidation in das 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (42) überführt werden konnte.

Beim Vergleich von 2-(4-Methylmerkaptophenyl)-benzo[b]thiophen (31a) und 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen (31b) zeigte sich, daß die Methylmerkaptogruppe bemerkenswerterweise eine langwelligere UV-Absorption mit höherer Extinktion und eine höhere Fluoreszenzausbeute einbringt als die Methylsulfonylgruppe.

1. THEORETISCHER TEIL

1.1. Indole

1.1.1. Pharmazeutische Verwendungsmöglichkeiten aromatischer Diamidine

Die Entwicklung trypanocid wirksamer Diamidine nahm ihren Anfang durch die Beobachtung von N. und H. v. J a n c s o ¹⁾ und K. S c h e r n ²⁾, daß blutzuckersenkende Biguanide wie Synthalin^R (I) Trypanosoma brucei-Infektionen bei Mäusen zu heilen vermochten.

Variationen sowohl der Guanidinflanken als auch der aliphatischen Mittelstücke ließen bald erkennen, daß zwei Amidinophenylgruppierungen, über unterschiedliche Brücken verknüpft, einen sehr guten trypanociden Prototyp darstellen.

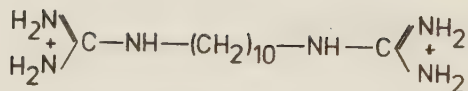
Stilbamidin^R (III) kam als erster Vertreter dieser Reihe bereits 1939 in den Handel ³⁾ und wurde gemäß seiner hauptsächlichen, starken Wirkung gegen humanpathogene Trypanosomen (T. rhodesiense und T. gambiense) eingesetzt ⁴⁾.

Es hat nicht an Vorschlägen gefehlt ⁵⁾, hierbei die den Stilbenen eigene Photolabilität - etwa durch Ringschluß zum Inden (VI) - auszuschalten. O. D a n n und Mitarbeiter ^{6, 7)} haben diese Fixierung der Äthylenbrücke in der biologisch weitaus aktiveren trans-Form über Heteroatome vorgenommen (VI-IX). Dabei stellte sich heraus, daß das 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-indol (DAPI) (IX) - als bisher wirksamste Verbindung dieser Reihe - zusätzlich eine ausgezeichnete Wirkung gegen die afrikanische Trypanosomiasis der Rinder (T. congolense) aufweist ⁷⁾.

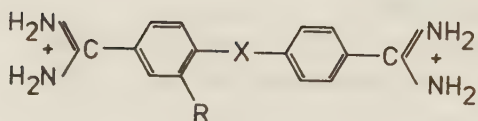
Dies hat um so mehr Gewicht, als bis heute wegen der Infektionsgefahr mit T. congolense und T. vivax etwa 1/3 der Weideflächen Zentralafrikas für intensive Rinderhaltung unbenützbar sind ⁸⁾.

Bislang hat sich zur Heilung nur das 1945 von H. J e n s c h bei den Farbwerken Hoechst entwickelte Berenil^R (II) durchsetzen können ⁹⁾;

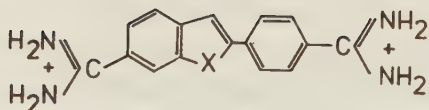
FORMELÜBERSICHT



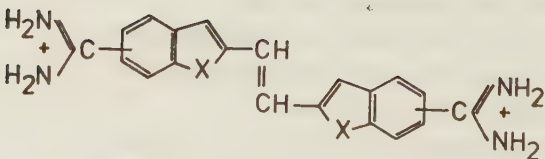
I



	X	R
II	N=N—NH	H ⁹⁾
III	HC=CH	H ⁴⁾
IV	HC=CH	O H ¹⁷⁾
V	HC=CH	N H ¹⁷⁾



	X
VI	CH ₂
VII	O ⁷⁾
VIII	S ⁶⁾
IX	NH ⁷⁾



	X
X	O ¹⁹⁾
XI	S ⁴⁵⁾
XII	NH

diesem ist das DAPI in Wirkungsintensität und Wirkungsdauer mindestens gleichzusetzen - in der Prophylaxe übertrifft es deutlich die für Berenil^R gefundenen Werte ¹⁰⁾.

Wegen seiner intensiv blauen Fluoreszenz und der deutlichen Affinität besonders zu AT-reicher DNA hat DAPI in jüngster Zeit außerdem zunehmend Beachtung als Fluoreszenzfarbstoff gefunden ^{11, 109)}.

Erstes Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine bessere Synthese für das als Zwischenprodukt zur DAPI-Herstellung benötigte 6-Cyano-2-(4-cyano-phenyl)-indol (8) zu finden.

Die Wirksamkeit der Diamidine scheint auf einem noch ungeklärten biologischen Grundmechanismus zu beruhen, da viele Vertreter dieser Verbindungsklasse außerdem gegen Bakterienarten ^{12, 13)}, Viren ¹⁴⁾ und Myelomerkrankungen ^{15, 16)} wirksam sind.

Außerdem sind aromatische Diamidine erfolgreich als Antimykotika eingesetzt worden; so zeigen auch verschiedene Stilbamide wie 2-Hydroxystilbamidin (IV) und 2-Aminostilbamidin (V) in vitro ein breites Wirkungsspektrum gegen haut- und systempathogene Pilze ¹⁷⁾.

Dabei hat sich herauskristallisiert, daß unter anderem eine Flächenvergrößerung des planaren DAPI-Moleküls (IX) - verbunden mit einer Vergrößerung des Abstandes der Amidinruppierungen - zwar die trypanocide Wirksamkeit beeinträchtigt, die antimykotischen und antibakteriellen Eigenschaften werden davon jedoch nicht betroffen ¹⁸⁾.

So hat G. B e r g e n ¹⁹⁾ trans-1,2-Bis-(5-amidino-2-benzofuranyl)-äthyl (X) synthetisiert, welches formal einem Stilbamidin gleicht, in dem beide Amidinobenzolflanken durch Amidinobenzofuranylreste ersetzt wurden, und das eine gute Wirksamkeit gegen systemische Candidamykosen der Maus zeigt. Variationen der Brücke - wie etwa die Hydrierung der Doppelbindung - führten immer zu einer deutlichen Verringerung der offenbar sehr spezifischen fungistatischen Wirksamkeit, während die unspezifischen trypanociden Eigenschaften weitgehend unbeeinflusst blieben ¹⁸⁾.

Da das 2-Aminostilbamidin (V) ähnlich wie die 2-Hydroxiverbindung (IV) gegen systemische Mykosen eingesetzt werden konnte und andererseits der isostere Ersatz von O durch NH im 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-benzofuran (VII $\rightarrow$ IX) zu einer erhöhten trypanociden, fungistatischen und antibakteriellen Wirksamkeit geführt hatte ¹⁰⁶⁾, stand zu erwarten, daß sich mit dem trans-1,2-Bis-(6-amidino-2-indolyl)-äthylen (XII) in dieser Reihe eine optimale fungistatische und bakteriostatische Wirkung erzielen lassen würde.

Da auch das über eine Äthylenbrücke verdoppelte Indolderivat (XII) formal als Stilbenabkömmling anzusehen ist, interessierte hier außerdem der halbseitige Ersatz einer Amidinobenzolflanke am Stilbamidin - der zum Diamidinostyrylindol (14b) führte - weil nach allen bisher gemachten Erfahrungen ²⁰⁾ das Styrylindol (14b) noch eine deutliche trypanocide Wirksamkeit aufzuweisen haben dürfte ⁺).

Um die Bedeutung der Äthylenbrücke für die antibakterielle und antimykotische Wirksamkeit kennenzulernen, wurde außerdem eine Molekülverdopplung ohne Zwischenstück (16) und ebenso über einen Phenylrest (28) vorgenommen.

Für die Darstellung komplexer Diamidine hat sich hauptsächlich die Methode nach A. P i n n e r ²¹⁾ aus den entsprechenden Dinitrilen bewährt. Deshalb war das Problem aller Diamidinsynthesen zunächst das Problem der Dinitrilherstellung.

+) Erste Versuche haben gezeigt, daß die Wirkung gegen *T. rhodesiense* im Vergleich zum DAPI ähnlich gut ist, gegen *T. congolense* aber deutlich abfällt. ¹¹⁸⁾

1.1.2. 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8)

Zur Darstellung von (8) hat sich bisher am besten - analog der Fischer-Indolsynthese - der Ringschluß des 3-Bromphenylhydrazon vom 4-Brom-acetophenon in Polyphosphorsäure mit anschließendem Nitrilaustausch mit Kupfercyanid in Chinolin bewährt ⁷⁾.

Die Nachteile dieser Methode liegen sowohl in der 8-Stufensynthese mit relativ aufwendigen, teilweise instabilen Zwischenstufen als auch in dem nicht völlig einsinnigen Ringschluß, der zudem nur in kleinen Ansätzen realisierbar ist, und dem sich noch ein arbeitsintensiver Nitrilaustausch anschließt.

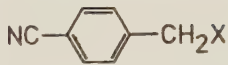
Daher war es meine Aufgabe, eine Synthese zu finden, die über kürzere Wege zu besseren Ausbeuten führt, in größeren Ansätzen realisierbar ist und isomerenfrei erfolgt. Um den Nitrilaustausch zu umgehen, sollte als einheitliches Ausgangsprodukt p-Tolunitril (98 %ig) dienen ⁺⁾.

Der entscheidende Durchbruch zu einer rationellen Herstellung des Dinitrils (8) gelang mir erst, als ich nach Lektüre der Monographie von R. J. S u n d b e r g: "The Chemistry of Indoles" ²²⁾ den von J. Cadogan 1965 verwirklichten Ringschluß ²³⁾ von o-Nitrostilben mit Triäthylphosphit zum 2-Phenylindol auf das bereits von A. E w i n s ²⁴⁾ und J. A s h l e y ²⁵⁾ beschriebene 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a) erfolgreich übertragen konnte.

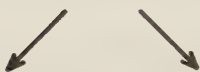
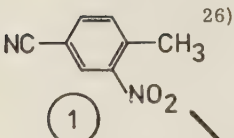
Das zur Ausarbeitung notwendige 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) ist von G. B a n s e bereits 1894 hergestellt worden ²⁶⁾. Bei einer zügigen Arbeitsweise ließen sich noch molare Ansätze verwirklichen, ohne daß die Nitrilgruppe in nennenswerten Mengen hydrolysiert wurde. Der ebenfalls benötigte 4-Cyanobenzaldehyd (2) konnte abweichend von der bei Ashley angeführten Methode ²⁷⁾ analog der Darstellung von 4-Nitrobenzaldehyd ²⁸⁾ mit Hilfe der Chromsäureoxidation hergestellt werden.

+) Herrn Dr. H. D i s t l e r, BASF, Ludwigshafen, danken wir für großzügige Versorgung mit dem Ausgangsmaterial.

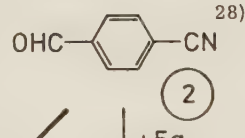
FORMELSCHEMA A



(4)

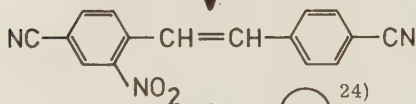
4a X = Cl⁴³⁾4b X = Br²⁶⁾4c X = J³²⁾4d X = NO₂4e X = P⁺(C₆H₅)₃ Cl⁻²⁹⁾

(1)

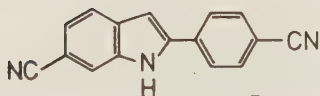


(2)

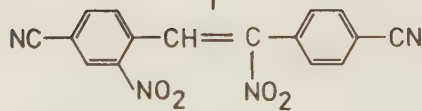
+ 5g



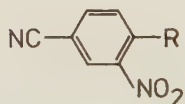
(3a)



(8)



(6)



(5)

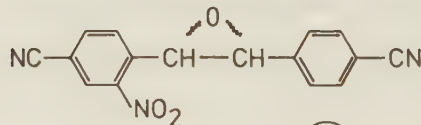
5a R = CH₂Cl²⁶⁾5b R = CH₂-N⁺(C₆H₅) Cl⁻5c R = CH=N(O)-C₆H₄-N(CH₃)₂

5d R = CHO

5e R = CH=N-C₄H₉5f R = CH₂J5g R = CH₂-PO(OC₂H₅)₂

+ 4d

8



(7)

+2

Die Darstellung des 4,4'-Dicyano-2-nitrostilbens (3a) folgte im wesentlichen den von Ewins²⁴⁾ und Ashley²⁵⁾ angegebenen Kondensationsmethoden. Ich fand aber in einem Optimierungsprozeß⁺⁾ , daß man ein leichter zu reinigendes Produkt in höheren Ausbeuten erhält, wenn man während vierstündiger Reaktionszeit bei einer Außentemperatur von 135-140°C arbeitet.

Außerdem konnte ich das Stilben (3a) in einer Wittig-Reaktion aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) und 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e)²⁹⁾ in guten Ausbeuten synthetisieren. Die umgekehrte Darstellungsweise scheiterte immer an dem Versuch, 4-Cyano-2-nitrobenzylhalogenide in ihre Phosphoniumsalze zu überführen. Offenbar liegt hier eine sterische Hinderung vor, denn das entsprechende Phosphonat (5g) ist gut zugänglich und reagiert mit 4-Cyanobenzaldehyd (2) glatt zum Stilben (3a).

Die unterschiedliche Ringbildungstendenz der cis- und trans-Isomeren bei der Umsetzung mit Triäthylphosphit^{22b)} blieb bei meinen Versuchen unberücksichtigt - es wurde jeweils das Rohprodukt eingesetzt. Das auf diese Weise gewonnene Indol (8) stimmte im Mischschmelzpunkt und im IR-Spektrum mit einer Vergleichsprobe genau überein.

Ein ebenfalls gangbarer, aber recht umständlicher Weg zu 2-Phenylindolen führt über den Ringschluß von α,β -Dinitrostilben, den D.N. Robertson beschrieben hat³⁰⁾. Um diese Synthese im gewünschten Sinne nachvollziehen zu können, war die Herstellung des damals noch unbekannten⁺⁺⁾ 4-Cyanophenylnitromethan (4d) erforderlich; dies gelang durch Umsetzung von 4-Cyanobenzylbromid (4b)²⁶⁾ oder -jodid (4c)³²⁾ mit Silbernitrit in befriedigenden Ausbeuten. Zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen war es nötig, unter absolutem Lichtausschluß bei 0°C

+) Für die Durchführung der Versuche danke ich Herrn stud. pharm.

G. Schürger.

++) Die Verbindung ist 1975 auf andere Weise synthetisiert worden³¹⁾.

umzusetzen. Der mitentstandene Ester ließ sich wegen seiner wesentlich besseren Löslichkeit in Äther leicht abtrennen.

Der ebenfalls benötigte 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) ist bereits von A s h l e y beschrieben worden ²⁵⁾. Die Darstellung durch Spaltung des entsprechenden Anils brachte jedoch nach einem langwierigen Arbeitsprozeß nur etwa 11% Ausbeute. Meine Versuche, andere Aldehydsynthesen zu verwirklichen, machten bald den besonderen Einfluß der Cyanogruppe deutlich (Tabelle IV). So versagte z.B. die Chromsäureoxidation des 4-Methyl-3-nitrobenzonitrils (1), nach der allgemein o-Nitrobenzaldehyde darstellbar sind, völlig ³³⁾. Schließlich führte die Kröhnke-Reaktion über das tiefrote Nitron in mehr als 60 %iger Ausbeute zum Ziel ³⁴⁾.

Zur Bildung des Stilbens (6) erwies es sich als vorteilhaft, den Aldehyd zuvor in das Azomethin (5e) zu überführen und die weitere Umsetzung in möglichst wenig Eisessig vorzunehmen, da das direkt ausgefallene Produkt wesentlich reiner war als das nach dem Eingießen in Eiswasser isolierte. Ich erhielt so 65-68 % 4,4'-Dicyano-o,β-dinitrostilben (6).

Zum Ringschluß solcher Verbindungen wird laut Sundberg ^{22a)} meist Eisen in Eisessig, aber auch Palladium oder Platin mit Wasserstoff eingesetzt. Diese Methoden scheiterten bei der Verbindung (6) vollkommen. Andererseits war ein - meines Wissens bisher nicht beschriebener - Versuch mit Zinkstaub in Eisessig in fast 60 %iger Ausbeute erfolgreich.

Nicht zum brauchbaren Ziel führten die Versuche, 2-(4-Cyanophenyl)-3-(4-cyano-2-nitrophenyl)-oxiran (7) in ein 2-Phenylindol zu überführen: O. Chrzescinski hat bereits 1911 die Bildung von Stilbenoxiden aus o-Nitrobenzylchlorid und verschiedenen Benzaldehyden unter Alkalieeinfluß beschrieben ³⁵⁾. Dabei gelingt die Kondensation offensichtlich besser, wenn der Aldehyd durch elektronenziehende Substituenten (-NO₂) aktiviert wird. Mit sehr guten Ausbeuten ließ sich daher analog 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) ²⁶⁾ mit 4-Cyanobenzaldehyd (2) zum Oxiran (7) umsetzen, welches durch Oxidation des Stilbens (3a) mit 3-Chlorperbenzoe-

säure wegen der schlechten Löslichkeit in Äther, Dioxan oder THF nur in Spuren entsteht.

Dieses Epoxid weist eine dem 4,4'-Dicyano-2'-nitrodesoxibenzoin isomere Struktur auf, so daß es möglich schien, entweder daraus das entsprechende Desoxibenzoin zu synthetisieren - welches auf anderem Wege nur mit sehr schlechten Ausbeuten darstellbar ist ^{27,36)} - oder direkt Ringschlußmethoden darauf anzuwenden, die bei 2'-Nitrodesoxibenzoinen zu 2-Phenylindolen führen.

R. E. P a r k e r hat gezeigt ³⁷⁾, daß der normale Angriff eines Reagenzes auf den Oxiranring an dem C-Atom erfolgt, welches die meisten H-Atome als Liganden trägt. Ein Substituent mit elektronenanziehenden Eigenschaften vermindert den Anteil an unnormalem Isomeren. Andererseits erfolgt bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid oder Raney-Nickel immer eine inverse Aufspaltung.

Da jedes C-Atom im vorliegenden Oxiranring nur ein H-Atom trägt, müßte die normale Aufspaltung wegen der größeren Elektronegativität des einen Ringes zum unerwünschten 2-(4-Cyanophenyl)-1-(4-cyano-2-nitrophenyl)-äthan-1-ol führen. Durch katalytische Hydrierung sollte sich also hauptsächlich die reduzierte Form des 4,4'-Dicyano-2'-nitrodesoxibenzoins - 1-(4-Cyanophenyl)-2-(4-cyano-2-nitrophenyl)-äthan-1-ol - bilden.

Es gelang aber nicht, hier ein einheitliches Produkt zu fassen, da in zahlreichen Variationen (Tabelle V) keine Möglichkeit entdeckt wurde, das Epoxid unter Erhalt der übrigen Funktionen einheitlich in der gewünschten Weise aufzuspalten.

Bei vielen Versuchen ließen sich chromatographisch neben mehreren Aminen 2 oder 3 Indole nachweisen. Durch Vergleichsproben konnten sie als das gewünschte Produkt (8), das entsprechende Indolenin und als substituiertes 3-Phenylindol identifiziert werden. Letzteres bestätigt die Vermutung, daß zusätzlich zu den Schwierigkeiten mit der uneinheitlichen Aufspaltungstendenz noch Probleme mit unkontrollierbaren Umlagerungsprodukten auftreten. Da die Wanderungstendenz mit der nukleophilen Kraft der Substituenten zunimmt, hat man 2,2-disubstituierten Acetaldehyd als

Zwischenprodukt anzunehmen ³⁸⁾.

Alle unternommenen Versuche, die bei o-Nitrodesoxibenzoinen üblichen Ringschlußmethoden - wie etwa die Behandlung mit Zinkstaub in Säure, Umsetzung mit Eisen(III)-hydroxid im Ammoniakalischen und die Verwendung von Eisendodecacarbonyl - scheiterten ebenso wie die beim Stilben (3a) erfolgreich durchgeführte Umsetzung mit Triäthylphosphit. Die Bildung des Diamidins vom Oxiran (7) gelang wegen der Empfindlichkeit des Dreiringes ebenfalls nicht.

1.1.3. Darstellung von Stilbamidinen

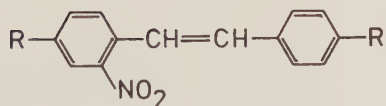
Im Zusammenhang mit den vorstehend beschriebenen Versuchen wurden auch die Stilbamide (3b) und (9d) dargestellt.

Es erschien uns interessant, 4,4'-Diamidino-2-nitrostilben (3b) auf seine fungicide Wirksamkeit zu überprüfen, nachdem dieses Molekül vom Aufbau her die nachgewiesenen antimykotischen Eigenschaften von Stilbamidinen und die möglichen fungiciden Eigenschaften von Nitroverbindungen ¹⁷⁾ in sich vereinigt. Auch ließe sich die Synthese von (3b) zur Darstellung von 2-Aminostilbamin (V) ausnutzen, nachdem grundsätzlich die Reduktion einer Nitrogruppe im Molekül in Gegenwart von Amidinresten möglich ist ³⁹⁾, und andererseits die Pinner-Methode zur Amidindarstellung bei Anwesenheit von ungeschützten Aminogruppen immer zur Bildung schwerlöslicher Salze führt, die sich nur langsam in die entsprechenden Imidoester überführen lassen.

Die Löslichkeit des Nitrostilbens (3a) in Nitrobenzol war für die gewünschte Umsetzung noch ausreichend.

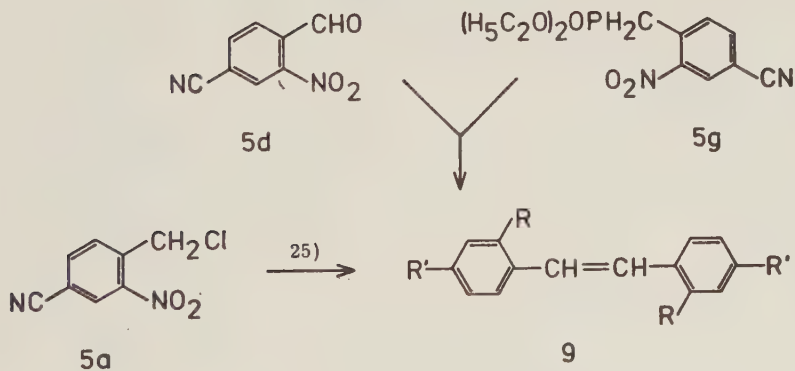
Das 4,4'-Dicyano-2,2'-dinitrostilben (9a) ließ sich sowohl nach Ashley ²⁵⁾ aus 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) ²⁶⁾ unter Alkoholeinfluß in der Hitze herstellen als auch in der abgewandelten Wittig-

FORMELSCHEMA B



3a R = CN

3b R = [C(NH₂)₂]Cl



9	R	R'
a	NO ₂	CN
b	NH ₂	CN ²⁵⁾
c	NHCOCH ₃	CN
d	NHCOCH ₃	[C(NH ₂) ₂]Cl

Synthese aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g). Diese Synthese ist wegen der schwieriger herzustellenden Ausgangsprodukte der von A s h l e y unterlegen, jedoch erhält man ein reines trans-Produkt, welches nicht durch Säureamide verunreinigt ist.

Der Versuch, analog der Vorschrift für die Mononitrostilbendarstellung, nach A s h l e y ²⁵⁾ 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) unter Piperidinkatalyse zu (9a) zu kondensieren, mißlang ebenso wie die Darstellung durch Nitrierung des Mononitrostilbens (3a).

Die Reduktion von (9a) zur Diaminoverbindung (9b) konnte nach A s h l e y ²⁵⁾ mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure verwirklicht werden; deren Umsetzung zum Diamidin gelang auch bei erhöhter Temperatur nicht.

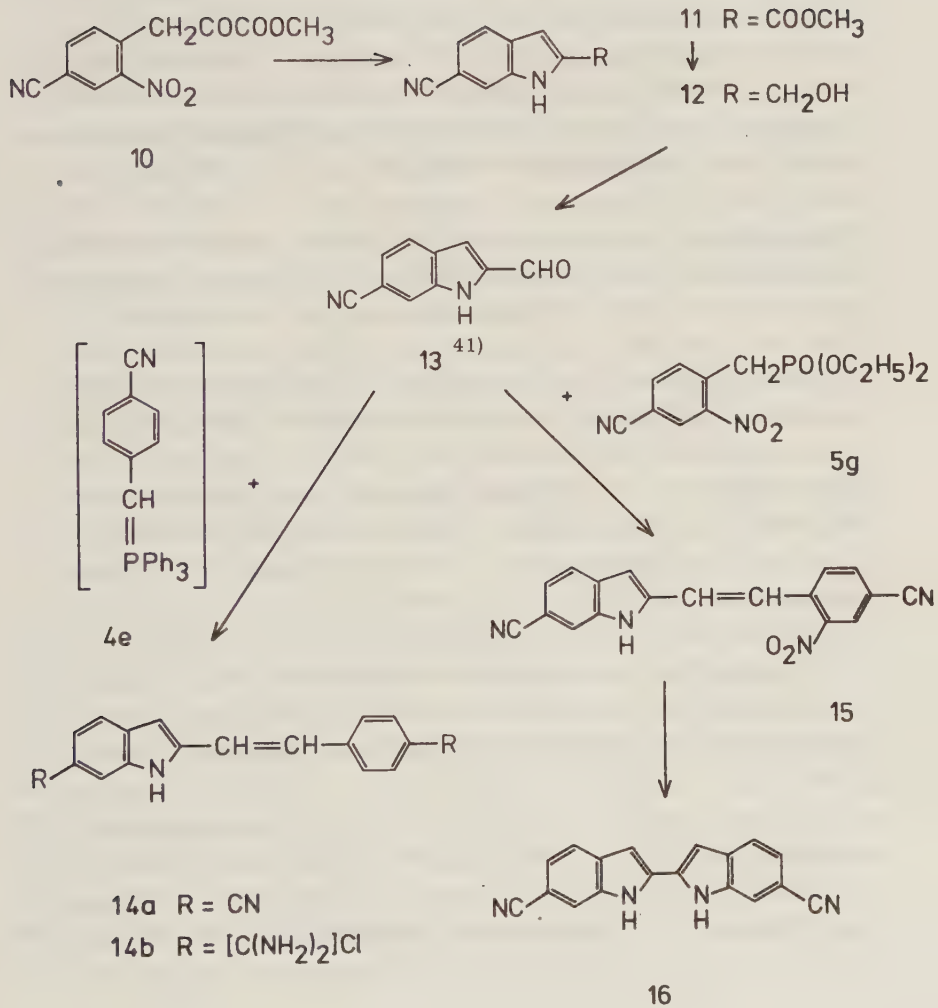
Die Acetylierung zu (9c) folgte der von A s h l e y ²⁵⁾ für das Monoamin angegebenen Vorschrift; (9c) ließ sich nach A. P i n n e r ²¹⁾ zum Diamidin (9d) umsetzen.

Bei allen Stilbamidinderivaten fiel auf, daß der wahre Chloridgehalt erst nach einem Wurzschmitt-Aufschluß bestimmt werden konnte; selbst klare, wäßrige Lösungen der Salze ergaben einen erheblich zu niedrigen Chloridgehalt.

1. 1. 4. 6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol (14b) und 6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)

Zur Darstellung der vorgenannten Verbindungen (14b) und (16) stellte das 6-Cyano-2-formylindol (13) eine Schlüsselsubstanz dar. Ausgehend vom 6-Cyano-2-indolylcarbonsäureäthylester ⁴⁰⁾ ist dessen Herstellung bereits H. C h a r ⁴¹⁾ gelungen.

In Abänderung der Methode von W. O. K e r m a c k ⁴⁰⁾ stellte ich den Brenztraubensäureester (10) aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) und



Oxalsäurediäthylester in gewöhnlichem Methanol her. Bei etwas verlängerter Reaktionszeit findet neben der Kondensation vollständige Umesterung statt - in absolutem Methanol erhält man ein Mischprodukt. Der entstandene Methylester ließ sich in etwas geringeren Ausbeuten ringschließen, er kristallisierte aber besser und war dadurch leichter zu reinigen.

Da die Estergruppe von Lithiumaluminiumhydrid schneller angegriffen wird als die Nitrilgruppe, war es analog H. C h a r ⁴¹⁾ bei dünnschicht-chromatographischer Kontrolle möglich, die Reduktion auf der Alkoholstufe aufzuhalten. In geringer Menge wird das Nitril allerdings zum Aldehyd reduziert. Durch Umlösen aus Chlorbenzol oder als Bisulfitadditionsverbindung ließ sich dieses Nebenprodukt beseitigen.

Die Oxidation der Hydroximethylgruppe zum Aldehyd wurde mit Braunstein in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Es ist bekannt, daß Nitrilgruppen durch Braunstein zum Säureamid hydrolysiert werden können ¹¹⁰⁾, in diesem Fall war jedoch eine Reindarstellung des gewünschten Aldehyds (13) möglich. Allerdings war das Ergebnis sehr stark von der Güte des verwendeten MnO_2 abhängig. Spuren von Säure führten während des mehr-tägigen Schüttelns zu einer braunroten Verfärbung des Ansatzes und zu schlechten Ausbeuten; mit zu feinem Braunstein bereitete die Abtrennung erhebliche Schwierigkeiten, und der Zusatz von sauren oder basischen Elektrolyten ergab Polymerisate bzw. grün fluoreszierende Zersetzungsprodukte.

Befriedigende Erfolge ließen sich schließlich durch Schütteln in Aceton erzielen, wenn vor der Filtration mit einer gesättigten Natriumchloridlösung durchgeschüttelt wurde. Dadurch konnte das teilweise kolloidal gelöste Oxidationsmittel ausgefällt werden, und der Ansatz wurde einigermaßen gut filtrierbar.

Der gewonnene Aldehyd (13) reagierte mit 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e) ²⁹⁾ in 37 %iger Ausbeute zum 6-Cyano-2-(4-cyanostyryl)-indol (14a). Die Umsetzung des Aldehyds (13) mit 4-Cyanobenzyl-diäthylphosphonat ¹¹⁴⁾ brachte nicht den erwarteten Erfolg; im Chromatogramm zeigte sich, daß die gewünschte Verbindung (14a) nur in Spuren

entstanden war.

Die Bildung des Diamidins (14b) gelang nicht in Nitrobenzol, da sich beim Schütteln eine klare, grüne Lösung bildete, aus der mit Äther ein smaragdgrüner Imidoester ausgefällt werden konnte. Das Diamidin war ebenfalls dunkelgrün gefärbt und die Gehaltsbestimmung verlief unbefriedigend. Bei der Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel erhielt man zwar ebenfalls eine grüne Lösung, aber der nach vierwöchigem Schütteln bereits ausgefallene Imidoester war dunkelgelb - ebenso das daraus resultierende Amidin. Lediglich bei der Salzbildung trat eine Farbvertiefung nach braun ein. Die grüne Chloroformlösung ergab - mit Äther ausgefällt - noch ein ebenfalls grüngefärbtes Produkt, auf dessen Aufarbeitung verzichtet wurde. Ähnliche Schwierigkeiten ergaben sich bei allen Versuchen, Amidine herzustellen, die am Indolring einen Vinylrest tragen. Es erwies sich als vorteilhaft, alle Ansätze unter Stickstoff durchzuführen.

Um die Doppelbindung in der stabileren und pharmazeutisch interessanteren trans-Lage zu fixieren, schien es wünschenswert, das Diamidin des 6,6'-Dicyano 2,2'-biindols (16) herzustellen. Nach den beim 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8) gemachten Erfahrungen bot sich die Darstellung über das o-Nitrostyrylderivat an. Da die Verbindung (15) durch Nitrierung des Indols (14) nicht darstellbar ist, wurde versucht, den Indolaldehyd (13) mit dem CH-aciden 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) unter Basenkatalyse nach Art der oben beschriebenen Stilbensynthese zusammenzuschmelzen. Es entstanden aber nur harzige Produkte, deren Bildung in erster Linie auf die Empfindlichkeit der 3-Stellung des Indols zurückzuführen sein dürfte. Andererseits wird durch den Elektronenüberschuß im Pyrrolring das Carbonyl-C u.U. nicht ausreichend aktiviert.

Da eine besondere Aktivierung bei der Wittig-Reaktion nach den Erfahrungen mit der Verbindung (14) nicht nötig schien, wurde versucht, 4-Cyano-2-nitrobenzylhalogenide in ihre Phosphoniumsalze zu überführen. Bei der Umsetzung von dem entsprechenden Benzylchlorid (5a) oder -jodid (5f) mit Triphenylphosphin in siedendem Benzol schieden sich aber jeweils

dunkelbraune, ölige Produkte ab, die auch beim Isolieren nicht kristallisierten. Das Mißlingen dieser Versuche ist wahrscheinlich auf sterische Hinderung zurückzuführen.

Sundberg⁴²⁾ beschreibt die Darstellung von o-Nitrostyrylderivaten durch Umsetzung von Aldehyden mit o-Nitrobenzylphosphonaten - also die Horner-Variante der Wittig-Reaktion. Da ihm die Umsetzung von o-Nitrobenzylchloriden mit Triäthylphosphit nicht gelang, setzte er mit befriedigendem Erfolg die entsprechenden Bromide ein.

Die von Banske²⁶⁾ durchgeführte Nitrierung von 4-Cyanobenzylbromid (4d) konnte ich nicht nachvollziehen, da die Substanz mit Nitriersäure schon bei 0°C Brom freisetzte und nur Mischprodukte isoliert werden konnten. Da sich p-Cyanobenzylchlorid (4a)⁴³⁾ ohne Schwierigkeiten nitrrieren läßt²⁶⁾, dies jedoch analog der Erfahrung von Sundberg mit Triäthylphosphit nicht umgesetzt werden konnte, wurde in einer Finkelstein-Reaktion das unbekannte 4-Cyano-2-nitrobenzyljodid (5f) in guten Ausbeuten hergestellt, welches sich auch wesentlich besser in das Phosphonat überführen ließ als das entsprechende Bromid. Fast 80 % 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) lassen sich isolieren; der in einer Nebenreaktion aus dem gebildeten Äthyljodid in geringer Menge entstehende Äthylphosphonsäurediäthylester blieb in Lösung und machte sich erst beim völligen Einengen der Mutterlauge störend bemerkbar. Dieses Phosphonat (5g) konnte in 63,6 %iger Ausbeute mit dem 6-Cyano-2-formylindol (13) zur Verbindung (15) umgesetzt werden.

Ohne Isomerisierung ließ sich das Styrylindol in 73 %iger Ausbeute mit Triäthylphosphit zum Biindol (16) ringschließen.

Die Verbindung war jedoch in Glykolmonomethyläther so schlecht löslich (0,15 %), daß sie sich - auch in Suspension - nicht zum Amidin umsetzen ließ.

1.1.5. 1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26)

Für den Aufbau eines über eine Äthylenbrücke verdoppelten Indols bot sich vornehmlich die Wittig-Reaktion an. Nach guten Erfahrungen in der Benzofuran-^{44, 19)} und Thionaphthenreihe⁴⁵⁾ versuchte bereits H. F i c k⁴⁵⁾ vergeblich, ein für die Darstellung des Phosphoniumsalzes benötigtes 2-Halogenmethyldindolderivat durch Veresterung oder direkte Halogenierung zu synthetisieren. Trotz zahlreicher Variationen erhielt er immer tiefrot gefärbte, uneinheitliche Produkte, die eine Polymerisation über die sehr reaktive 3-Stellung vermuten ließen. M. M a t e l l⁴⁶⁾ hatte zuvor bereits über die Säurelabilität von 2-Hydroximethyldindolen berichtet. G. B e c k e r⁴⁷⁾ hat diese Reaktion näher untersucht und fand, daß die Darstellung von 2-Halomethyldindol auch dann mißlingt, wenn die 3-Stellung reversibel oder irreversibel blockiert wird. Bei einer zusätzlich eingeführten Schutzgruppe in der 1-Stellung konnte zwar die 2-Hydroximethylgruppe mit Phosphortribromid verestert werden, jedoch ließ sich die Veresterung unter einer Vielzahl von Nebenprodukten nur massenspektroskopisch nachweisen.

Wegen des Scheiterns der W i t t i g-Reaktion wurden andere Synthesen zur Bildung der Doppelbindung herangezogen: Die thermische Abspaltung von Stickstoff aus den Azinen verlief zu uneinheitlich^{47, 41)}, und die Umsetzung eines Indolaldehyds mit Indolylessigsäure nach Art einer Stilbensynthese mißlang, da die erforderliche Indolylessigsäure nicht hergestellt werden konnte⁴⁵⁾.

Der Gedanke, die gewünschte Doppelbindung vorzugeben und einen doppelseitigen Ringschluß anzustreben, konnte weder nach F i s c h e r (ausgehend von einem 3-Hexen-2,5-dion-bisphenylhydrazonderivat)⁴⁸⁾, noch durch Kondensation von 1 mol Fumarsäurediäthylester mit 2 mol o-Nitrotoluol und anschließendem reduktiven Ringschluß⁴⁹⁾, noch nach einer verdoppelten Madelung-Synthese⁴⁸⁾ verwirklicht werden.

Durch die Anwendung des C a d o g a n-Ringschlusses eröffneten sich für die Darstellung des Bis-(2-indolyl)-äthylen (26) grundsätzlich neue

Möglichkeiten, da durch die Verlegung des Ringschlusses in die letzte Stufe die außerordentliche Säurelabilität des 6-Cyano-2-hydroximethylindol (12) bedeutungslos wurde.

Das Problem ließ sich im Prinzip auf zwei Wegen angehen: Am einfachsten schien es - etwa analog einiger Zwischenschritte bei der Carotin-Synthese von H. P o m m e r ⁵⁰⁾ - ein 1,6-disubstituiertes Hexatrien (23) herzustellen und einen doppelten Ringschluß anzuschließen. Andererseits schien es möglich, den bereits vorhandenen Indolaldehyd (13) in einer W i t t i g -Synthese zu einem Butadienderivat (25) aufzubauen und den Ringschluß einseitig nachzuziehen.

Beide Wege wurden von mir mit sehr unterschiedlichen Erfolgen verwirklicht. Dabei liegen die besseren Möglichkeiten - trotz des zunächst sehr umständlich erscheinenden Weges - eindeutig auf der Seite des einfachen Ringschlusses (25 $\rightarrow$ 26). Dies war nicht zuletzt auf den außerordentlichen Reinigungsvorgang zurückzuführen, den die W i t t i g -Synthese beinhaltet.

H. P o m m e r ⁵⁰⁾ hat in der Carotinoid-Reihe versucht, drei alternierende Doppelbindungen durch Umsetzung von 2 mol Keton mit 1 mol eines 1,4-Bisphosphoniumsalzes des 2-Buten ¹⁰⁷⁾ zu verwirklichen; es war ihm jedoch nur in etwa 10 %iger Ausbeute gelungen. Beim Übergang zum 1,4-Buten-(2)-bisphosphonsäurediäthylester ⁵¹⁾ ließ sich die gewünschte Synthese mit ausgezeichneten Ausbeuten durchführen.

Diese Tatsachen und die Überlegung, daß es mir gelungen war, 4-Cyano-2-nitrobenzyljodid (5f) in das Phosphonat, aber nicht in das Triphenylphosphoniumsalz zu überführen, ließen mich zunächst versuchen, 1,4-Buten-(2)-bisphosphonsäurediäthylester ⁵¹⁾ mit 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) umzusetzen. Es ließ sich jedoch keinerlei Hexatrien (23) isolieren. Dagegen führte ein Versuch mit 1 mol 2-Buten-1,4-bis-(triphenylphosphoniumchlorid) ¹⁰⁷⁾ und 2 mol 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) in etwa 8 %iger Ausbeute zum Erfolg.

Beim Umkehren der funktionellen Gruppen, also durch die Umsetzung von

4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) mit Maleindialdehyd ⁵²⁾, ließ sich das gewünschte Produkt ebenfalls nur in sehr bescheidenen Ausbeuten (5,6 %) herstellen. Die Isolierung gelang hier auch nur wegen der ausgesprochen schlechten Löslichkeit der Endverbindung, so daß sich die Nebenprodukte durch Auskochen mit Aceton entfernen ließen.

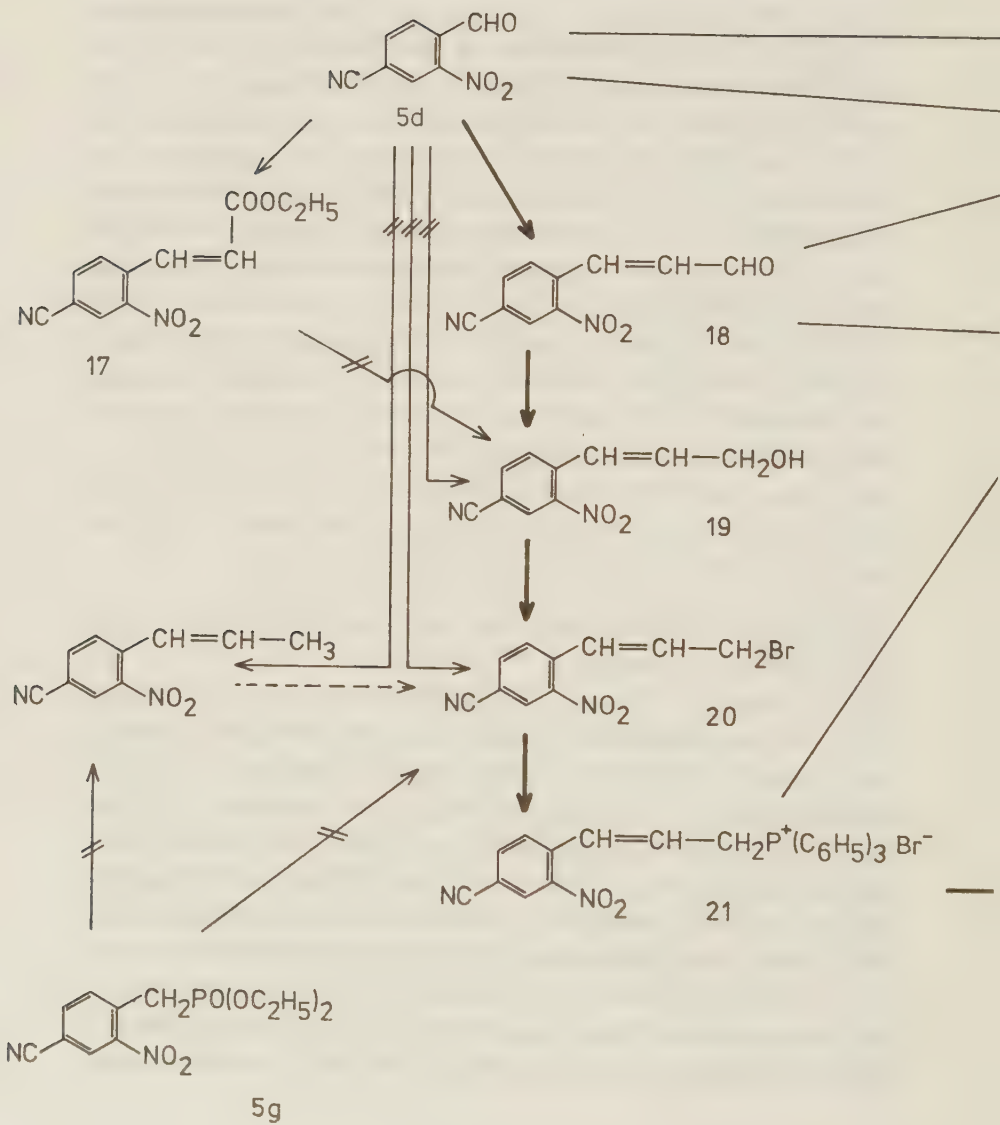
Da die geringe Ausbeute - wie noch erörtert wird - nicht etwa auf die Instabilität des Maleindialdehyds zurückzuführen ist, wurde vermutet, es könnten schwerlösliche Zwischenprodukte entstehen und die Weiterreaktion verlangsamen oder unterbinden. Verlängerte Reaktionszeiten führten jedoch bei noch geringerer Ausbeute zu grün fluoreszierenden Verbindungen, die auf partielle Reduktion der Nitrogruppen schließen ließen. Auch könnte die sterische Hinderung durch die orthoständige Nitrogruppe eine bedeutende Rolle spielen, zumal alle Variationen, wie etwa die Isolierung des Phosphonats und die Umsetzung in anderen Lösungsmitteln auch mit anderen Basen, keine Vorteile brachten.

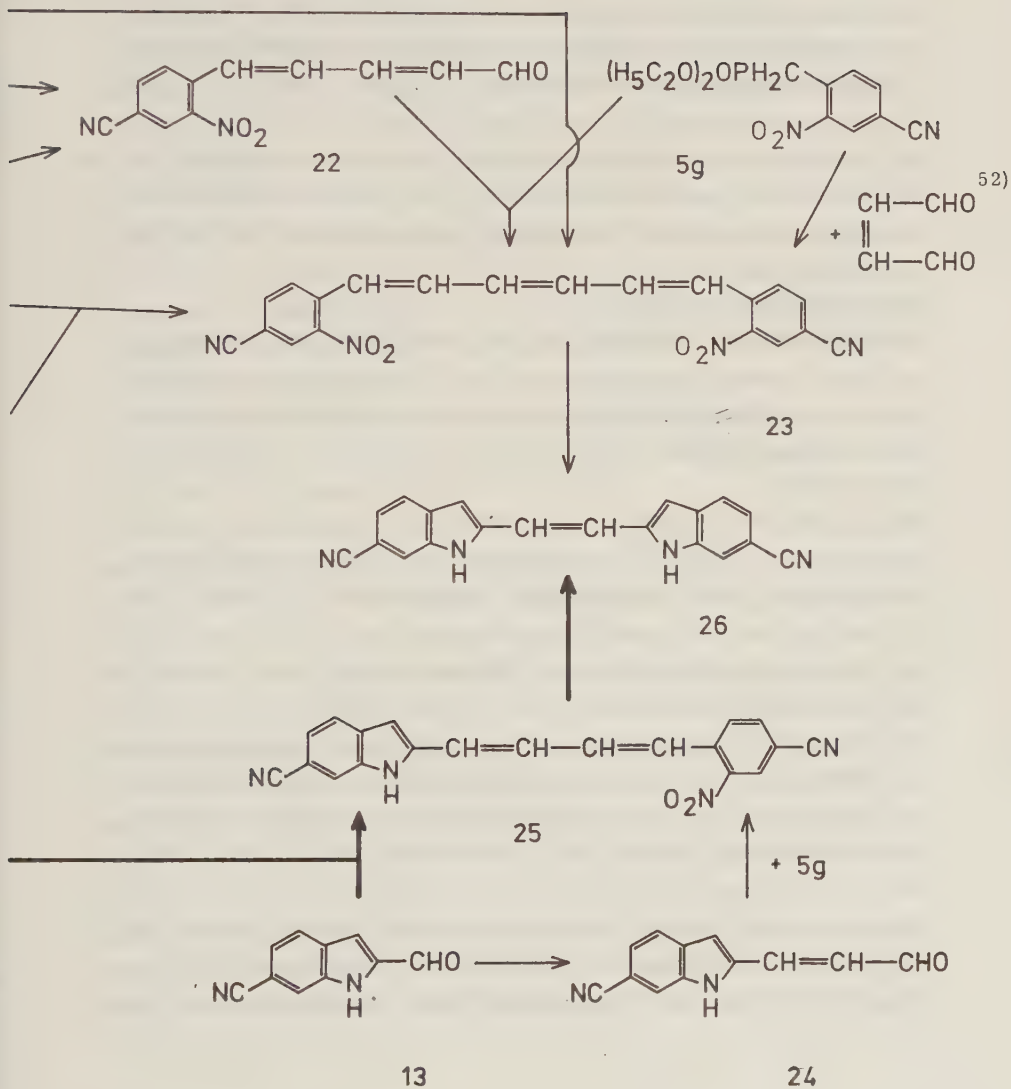
Der Versuch, nach Art der oben angeführten Stilbensynthese 2 mol 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) mit einem mol Maleindialdehyd ⁵²⁾ unter Basenkatalyse zusammenzuschmelzen, mißlang ebenfalls.

Als Konsequenz sollte versucht werden, die Knüpfung der Doppelbindungen nacheinander zu verwirklichen.

Die Umsetzung von 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit 2 mol Formylmethylentriphenylphosphoran ⁵³⁾ führte erstaunlich einheitlich in sehr guten Ausbeuten zum 5-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2,4-pentadien-1-al (22); dessen Reaktion mit 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) ergab aber nur 12 % des Hexatriens (23). Dadurch, daß die einseitige Umsetzung genau doppelt so gut verläuft, war erwiesen, daß die schlechten Ausbeuten nicht auf die Instabilität des Maleindialdehyds zurückzuführen waren, sondern auf den Reaktionstyp. Im Vergleich mit anderen Versuchen (s. u.) und den Beispielen von Sundberg ⁴²⁾ ergab sich, daß aromatische Aldehyde immer besser reagierten als solche mit relativ kleinen aliphatischen Resten. Hier zeigte sich nun, daß selbst eine in Konjugation

FORMELSCHEMA D





zum Aromaten stehende Aldehydgruppe schlecht reagiert.

Daher erschien es sinnvoll, das Molekül über die Synthese der mittleren C-C-Doppelbindung aufzubauen.

Dies gelang schließlich auch als bisher bei den übrigen Versuchen nicht beobachtetes cis/trans-Gemisch in einer Wittig-Reaktion mit dem 4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18) und dem Phosphoniumsalz des 4-Cyano-2-nitrocinnamylbromids (21) in 70 %iger Ausbeute.

Der Aufbau beider Moleküle barg besondere Schwierigkeiten. So war ich nicht in der Lage, analog S u n d b e r g ⁴²⁾ 4-Cyano-2-nitrobenzyljodid (5f) mit Acetaldehyd und Triäthylphosphit zum 1-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-propen umzusetzen; nach dem Aufarbeiten ließ sich nur 50-60 % des Phosphonats (5g) isolieren.

Auch der Einsatz von isoliertem (5g) und Variationen der Lösungsmittel und/oder der Basen führten nicht zum Ziel. Vermutlich gelang S u n d b e r g die verwertbare Umsetzung von o-Nitrobenzylbromid nur dadurch, daß sich das entstehende Propen (32 %) durch Vakuumdestillation abtrennen ließ.

Da das gewünschte Propen auch auf andere Art - etwa analog der Stilbensynthese von A s h l e y ²⁵⁾ - nicht synthetisiert werden konnte, entfiel die Möglichkeit, durch Bromierung der allylständigen CH₃-Gruppe zum gewünschten Cinnamylbromid (20) zu gelangen.

Der Versuch, Chloracetaldehyd statt des Acetaldehyds in die Reaktion einzusetzen, schlug ebenfalls fehl.

Die literaturbekannten Synthesen von Cinnamylhalogeniden werden fast ausschließlich durch Veresterung von Zimtalkoholen mit anorganischen Säuren oder Säurehalogeniden durchgeführt. Die Alkohole wiederum lassen sich durch selektive Reduktion der Zimtsäureester oder Aldehyde gewinnen.

Die Synthese von 4-Cyano-2-nitrozimtsäure und ihren Estern wurde mit allen gängigen Methoden versucht. Darstellungen, die mit mono- und dinitro-substituierten Aromaten in hohen Ausbeuten zum Zimtsäurederivat führen,

brachten hier gar keine Umsetzung (Knoevenagel) oder zerstörten die Ausgangsprodukte (Perkin). Die Umsetzung von 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit Bromessigsäureäthylester und Triäthylphosphit mißlang ebenso wie der Versuch, 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) mit Glyoxalsäuren-butylester ⁵⁵⁾ und Piperidin zusammenzuschmelzen. 4-Cyanozimtsäureäthylester ließ sich nicht selektiv nitrieren, und 4-Brom-2-nitrozimtsäureäthylester ergab bei dem Versuch, einen Nitrilaustausch durchzuführen, hauptsächlich 4-Brom-2-nitrozimtsäure.

S. S. Novikov ⁵⁶⁾ hat sogar 2,4,6-Trinitrobenzaldehyd mit Carboäthoxymethylentriphenylphosphoran ⁵⁷⁾ in guten Ausbeuten zur Umsetzung gebracht. Die gegenüber einem mono-Nitrobenzaldehyd deutlich verlängerte Reaktionszeit veranlaßte mich, 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) bis zu 48 Stunden mit dem Phosphoran in Benzol am Rückfluß zu erhitzen. Auch nach dieser Zeit lagen fast unverändert die Ausgangsprodukte vor. Erst beim Wechsel des Lösungsmittels (Xylol) ließ sich der Ester (17) in guten Ausbeuten (72 %) herstellen. 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd hatte ohne weiteres schon in Benzol reagiert.

Versuche, die Reduktion der Estergruppierung selektiv neben der Nitril- und Nitrogruppe sowie einer Doppelbindung zu verwirklichen, ließen keine große Variationsbreite zu. Der Übersichtsartikel von E. Walker ⁵⁸⁾ zeigt, daß an komplexen Hydriden in diesem Fall nur Borhydride in Frage kamen und hier bot sich besonders das LiBH_4 an; es entstand jedoch hauptsächlich der gesättigte Alkohol. Selbst mit dem schwächeren NaBH_4 bildeten sich schon bei Raumtemperatur erstaunlicherweise in erster Linie der gesättigte und der ungesättigte Aminoalkohol.

Wegen dieser Schwierigkeiten wurde versucht, den Zimtalkohol (19) über den leichter reduzierbaren Aldehyd (18) anzugehen. Nach den beim Zimtester (17) gemachten Erfahrungen kam als Synthesemöglichkeit für den 4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18) offenbar nur die Umsetzung von 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) mit Formylmethylentriphenylphosphoran in Betracht. Letzteres ist nach S. Trippet und D. M. Walker ⁵³⁾ aus Chloracetaldehyd und Triphenylphosphin darstellbar; die Ausbeuten sind

jedoch stark von der Güte des eingesetzten Chloracetaldehyds abhängig. Zwar gelang die Synthese im Gegensatz zur Esterherstellung bereits in Benzol, jedoch führte die stöchiometrische Umsetzung nicht zu einheitlichen Produkten. Bereits nach einer Stunde in der Siedehitze war die Reaktion fast völlig abgeschlossen, es blieb aber immer etwas Ausgangsaldehyd zurück - dafür hatte ein Teil des Zimtaldehyds zum Pentadienal (22) weiterreagiert. Da die oben beschriebene Synthese des Pentadienals (22) fast einheitlich verlief, darf vermutet werden, daß sich der entstehende Zimtaldehyd (18) aus sterischen Gründen schneller umsetzen kann als der Benzaldehyd (5d).

Der Umstand, daß der Ausgangsaldehyd (5d), das um 4 C verlängerte Molekül (22) und das entstehende Triphenylphosphinoxid besser in Äthanol und Acetonitril löslich waren als das gewünschte Produkt, ließ dennoch eine Reindarstellung der Verbindung (18) in vernünftigen Ausbeuten zu. In der Literatur ist wiederholt die Reduktion etwa eines p-Nitrozimtaldehyds mit NaBH_4 in sehr guten Ausbeuten beschrieben^{59,60}). Während dort in Äthanol bei ca. 50°C gearbeitet wurde, entstand bei meinem Aldehyd (18) bereits bei Raumtemperatur in kürzester Zeit hauptsächlich der gesättigte Alkohol. Erst das Arbeiten bei 0°C und eine effektive Reaktionszeit von 40-60 Sekunden(!) mit NaBH_4 ermöglichten eine Reindarstellung des gewünschten 4-Cyano-2-nitrozimtalkohols (19).

Dessen Veresterung mit Thionylchlorid in Methylenchlorid führte laut DC in etwa gleichen Teilen zum gewünschten Produkt und vermutlich dem durch Allylwanderung entstandenen 1-Chlor-1-(4-cyano-2-nitrophenyl)-2-propen. Analoge Mischprodukte wurden bereits von G. Cignarella⁶¹) beschrieben.

Zwar ist die Tendenz vorhanden, das konjugierte System zu erhalten, aber W.G. Young⁶²) fand, daß etwa in stark verdünnten, ätherischen Lösungen - in denen das im ersten Reaktionsschritt freigesetzte Chlorwasserstoffgas ziemlich inaktiv bleibt - ausschließlich das umgelagerte Produkt entsteht. F.F. Caserio⁶³) erklärt dies durch eine Art $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Reaktion,

in der das Halogen des zuerst gebildeten Chlorschwefligsäureesters das kernständige (positivierte) Kohlenstoffatom angreift und durch anschließende SO_2 -Abspaltung und gleichzeitige Wanderung der Doppelbindung das umgelagerte Molekül entsteht. Tatsächlich konnte ich nachweisen, daß bei Zusatz von Pyridin zum Abfangen der freien HCl ein einheitliches Produkt entsteht - das von mir unerwünschte 1-Chlor-1-(4-cyano-2-nitrophenyl)-2-propen.

Die Möglichkeit zur $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Reaktion ist hauptsächlich eine Eigenart des Thionylchlorids; bei der Umsetzung mit anderen Säurehalogeniden sollte das konjugierte System voll erhalten bleiben. Analog der von B. Elpern angegebenen Vorschrift ⁶⁴⁾ gelang die Darstellung des 4-Cyano-2-nitrocinnamylbromids (20) mit Phosphortribromid. Auch hier war die Verbindung wieder so reaktiv, daß nach der Zersetzung des Esters bei Raumtemperatur kein Erhitzen mehr erforderlich war.

Die Umsetzung des Bromids (20) zum Phosphoniumsalz (21) gelang problemlos; obwohl der Schmelzpunkt des Rohproduktes bereits befriedigte, war es für die W i t t i g -Reaktion unerlässlich, das Salz umzulösen - mit dem Rohprodukt ging die Ausbeute stark zurück.

Das durch die W i t t i g -Reaktion in sehr guten Ausbeuten hergestellte 1,6-Bis-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3,5-hexatrien (23) war bedeutend reiner als das nach den übrigen Verfahren gewonnene Produkt.

Der sich anschließende Ringschluß gelang ebenfalls nur mit geringen Ausbeuten. Auffällig war, daß er mit etwa 30 % ungefähr halb so gut war wie alle anderen von mir auf ähnliche Weise durchgeführten Ringschlüsse. Als Nebenprodukte müssen Amine und nach S u n d b e r g ^{22b)} über die 3-Stellung verdoppelte Indole, Indolyl-3-phosphonsäurediäthylester sowie 1-Äthoxyindole angenommen werden. Bei doppelseitiger Umsetzung ist so erklärlich, daß die Ausbeuten erheblich absinken. Daß bei den übrigen verdoppelten Indolen (16) und (28) wesentlich bessere Ausbeuten beim Ringschluß erzielt wurden, läßt sich dadurch erklären, daß nur beim Molekül (26) relativ ungehinderte Substitution der 3-Stellung möglich ist.

Mit den bisher gemachten Erfahrungen und dem vorhandenen Material sollte daher versucht werden, eine Synthese zu verwirklichen, in der eine Indolhälfte bereits vorgebildet war.

Die Umsetzung von 6-Cyano-2-formylindol (13) mit Formylmethylen-triphenylphosphoran⁵³⁾ führte problemlos zum 3-(6-Cyano-2-indolyl)-acrolein (24) in 86,7 %iger Ausbeute. Die Horner-Reaktion analog zur Synthese der Verbindung (15) mit dem Acroleinderivat (24) und 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) gelang hier wider Erwarten nur mit mäßigem Erfolg. Das letztlich in ca. 35 %iger Ausbeute entstandene 1-(6-Cyano-2-indolyl)-4-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3-butadien (25) war schlecht isolierbar und nicht isomerenfrei; außerdem brachten größere Ansätze weitaus geringere Ausbeuten. Die Versuche, andere Lösungsmittel und/oder andere Basen einzusetzen⁶⁵⁾, ergaben noch schlechtere Ausbeuten oder überhaupt kein verwertbares Produkt.

Die Wittig-Reaktion zwischen dem 6-Cyano-2-formylindol (13) und dem 4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphoniumbromid (21) führte schließlich in 51 %iger Ausbeute zu einem fast sauberen Rohprodukt (25). Beim Ringschluß mit Triäthylphosphit konnte jedoch gegenüber der doppel-seitigen Umsetzung keine wesentliche Verbesserung erzielt werden. Im Gegensatz zu den übrigen Ringschlüssen, die in Suspension zu verdoppelten Indolen führten, ergab sich hier auch bei Verringerung der Triäthylphosphitmenge eine klare, dunkelrote Lösung. Nach dem Vergleich der Chromatogramme läßt sich vermuten, daß die Vielzahl der Nebenprodukte als Lösungsvermittler dient und so eine quantitative Isolierung von (26) verhindert.

In der Reihe der verdoppelten Benzofurane⁴⁵⁾, Thionaphthene⁴⁵⁾ und der Indole (16), (26) und (28) erwiesen sich die Dinitrile als zunehmend schwer löslich. Das 1,2-Bis-(5-cyanobenzofuranyl)-äthylen konnte H. Fick⁴⁵⁾ noch als 0,4 %ige Suspension in Nitrobenzol bei Normaltemperatur umsetzen. Die gleiche Verbindung in der Thionaphthenreihe⁴⁵⁾ ließ sich nur noch in 0,2 %iger Suspension in Nitrobenzol bei erhöhter Tempera-

tur (50-60°C) in den Imidoester überführen.

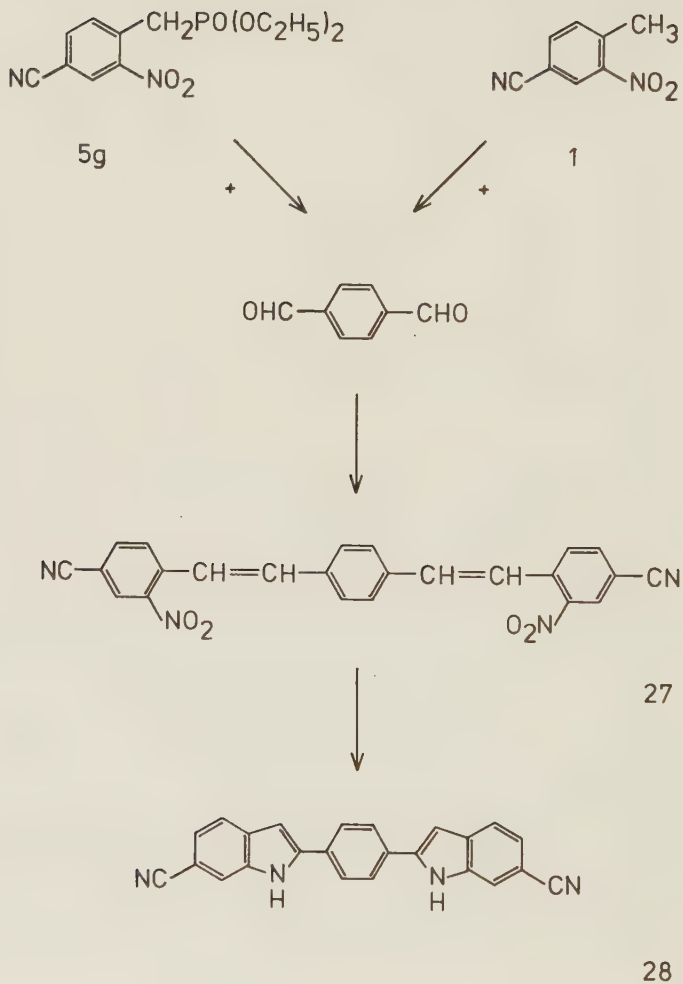
Das verdoppelte Indol (26) wies nur eine Löslichkeit von etwa 0,05 % in Nitrobenzol auf. Hier versagte auch ein Umsetzungsversuch während achtwöchigen Schüttelns bei 80°C (Infrarotbestrahlung der gut verschlossenen Flasche) in 0,1 %iger Nitrobenzolsuspension; im IR war nach dieser Zeit noch deutlich die Nitrilgruppe nachweisbar. Höhere Temperaturen führten zur Zersetzung der Substanz.

1.1.6. 1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28)

Das als Zwischenverbindung benötigte 1,4-Bis-(4-cyano-2-nitrostyryl)-benzol (27) konnte auf zweierlei Weise gewonnen werden.

Der bereits praktizierte Weg, 2 mol 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g) mit einem Dialdehyd (hier Terephthaldialdehyd) umzusetzen, führte in 35,5 %iger Ausbeute zum Erfolg. R. S. T e w a r i hat in jüngster Zeit Derivate von Distyrylbenzolen mit elektronenziehenden Gruppen in wesentlich besseren Ausbeuten synthetisiert⁶⁵⁾. Dabei ist jedoch zu beachten, daß er immer von p-Xylylen-bisphosphonat ausging und anschließend mit in 4-Stellung substituierten Aldehyden umsetzte. Meine Versuche, 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) zur Reaktion zu bringen, hatten aber bereits beim Hexatrien (23) nur geringen Erfolg gezeigt.

Bessere Ausbeuten mit einfacherem Ausgangsmaterial ließen sich bei der Kondensation von 2 mol 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) mit 1 mol Terephthaldialdehyd in Gegenwart von Piperidin erzielen. Man erhielt in beiden Fällen das reine trans-Produkt. Trotz der extremen Schwerlöslichkeit konnte das Distyrylbenzol (27) ohne Nachteil in Suspension mit Triäthylphosphit ringgeschlossen werden.

FORMELSCHEMA E

In der Reihe der verdoppelten Indole zeigte sich erwartungsgemäß die Verbindung (28) als die schwerstlösliche und konnte daher dem Studium der Diamidinherstellung aus schwerlöslichen Dinitrilen dienen. Die Löslichkeit war hier in Glykolmonomethyläther noch fast doppelt so hoch wie in Nitrobenzol (Tab. I) - sie reichte jedoch für eine Umsetzung ebenfalls nicht aus. Die in der Tabelle in Klammern aufgeführten Lösungsmittel zeigten zwar zunehmend gute Lösungseigenschaften, konnten jedoch wegen der zu erwartenden Hydrolyse beim Einleiten von HCl nicht eingesetzt werden.

Tabelle I:

Die Löslichkeit von 1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28) bei 20°C

Glykolmonomethyläther ~ 0,035 %	Nitrobenzol ~ 0,02 %	
Benzylalkohol ~ 0,04 %	Fluorbenzol	kleiner als 0,02 %
(γ -Butyrolakton) ~ 0,3 %	Chlorbenzol	
(DMF) ~ 1,2 %	Brombenzol	
(N-Methylpyrrolidon) ~ 3 %	o-Dichlorbenzol	
DMSO ~ 2 %	Anisol	
Temur ~ 3 %	Resorcindimethyläther	
Hexametapol ~ 4 %	Diphenyläther	
	Sulfolan	
	Diglyme	
	Dioxan	
	Glykol	
	Chloroform	

Als besseres Lösungsmittel kam noch DMSO in Frage. Unter den Reaktionsbedingungen erfolgte jedoch eine bereits beschriebene¹¹²⁾ Substitution der 3-Stellung des Indolringes. In ausreichendem Maße lösten von allen übrigen eingesetzten Mitteln nur noch Tetramethylharnstoff (Temur) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (Hexametapol); beide gaben jedoch mit der Substanz beim Einleiten von HCl ein dunkelrotes, kristallines Addukt¹¹³⁾, so daß eine weitere Umsetzung unmöglich schien.

Ebenso scheiterte der Versuch, die Substanz in möglichst wenig Temur oder Hexametapol zu lösen, mit Glykolmonomethyläther auf das fünf- bis sechsfache Volumen zu verdünnen und dann zum Amidin weiterzuverarbeiten. Nach einiger Zeit fiel die Substanz feinkristallin wieder aus, und außerdem bildete sich beim Einleiten von HCl wiederum eine voluminöse, dunkelrote Fällung, so daß der Versuch abgebrochen wurde.

1. 2. Benzo[b]thiophene

1. 2. 1. Der Einfluß von Methylsulfonylgruppen auf die Fluoreszenz von 2-Phenylbenzo[b]thiophen-1, 1-dioxid

Oxidiert man 2-Phenylbenzo[b]thiophene - welche selbst relativ schwach fluoreszieren - so weist das entstandene Dioxid eine zehnfach höhere Fluoreszenz auf ⁶⁶⁾. Gleichzeitig aber geht der aromatische Charakter des 5-Ringes verloren ¹¹⁶⁾, so daß man 2-Phenylbenzo[b]thiophen-1, 1-dioxid (XVI) (siehe Tabelle III) als sulfonsubstituiertes Stilben auffassen kann.

Der Einfluß von Alkylsulfonylgruppen auf die Fluoreszenz aromatischer Verbindungen allgemein ist bislang kaum untersucht. In dem Stilben-System könnten weitere Sulfongruppen zu einer Intensitätssteigerung bei gleichzeitiger bathochromer Verschiebung des Fluoreszenzmaximums führen.

Andererseits ist bei den etwas eingehender untersuchten aromatischen Sulfonsäuren ein sehr uneinheitlicher Einfluß auf die Fluoreszenz festgestellt worden und Substituenten zweiter Ordnung bewirken allgemein eine Schwächung der Fluoreszenz oder unterdrücken sie völlig ⁶⁹⁾.

Da sich also die Veränderung der Fluoreszenz bei der Einführung von Alkylsulfonylgruppen theoretisch kaum abschätzen läßt, war es von Interesse, diesen Einfluß an einem von sich aus recht gut fluoreszierenden Grundkörper zu untersuchen.

1. 2. 2. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1, 1-dioxid (32)

O. D a n n und M. K o k o r u d z haben bereits 1958 gezeigt ⁷⁰⁾, daß sich Phenyl-phenacylsulfide je nach Art des eingesetzten Kondensationsmittels wahlweise zu 3- oder 2-Phenylbenzo[b]thiophenen umsetzen las-

sen. In diesem Fall interessierten nur die fluoreszierenden 2-Phenyl-derivate und dementsprechend kamen hauptsächlich solche Reagenzien für den Ringschluß zur Anwendung, die eine Arylwanderung bewirken.

Die erforderlichen Phenyl-phenacylsulfide ließen sich in einer exothermen Reaktion analog den Erfahrungen von H. H a h n ⁷¹⁾ in der Kälte in guten bis quantitativen Ausbeuten herstellen - die benötigten Ausgangsprodukte waren ausnahmslos literaturbekannt.

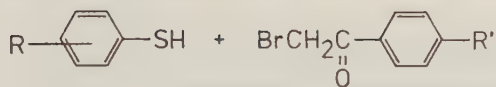
Das zur Darstellung von (30a) benötigte 4-Methylmerkaptophenylmerkaptan (29) konnte am einfachsten durch Chlorsulfonierung von Thioanisol analog H. B u r t o n ⁷²⁾ und anschließender Reduktion nach einer Vorschrift von A. W a g n e r ⁷³⁾ mit Phosphor und Jod in Eisessig mit 77 %iger Ausbeute hergestellt werden.

Das isomere 3-Methylmerkaptophenylmerkaptan ließ sich durch Reduktion von Benzol-1,3-disulfochlorid ⁷⁴⁾ und anschließende partielle Verätherung nach P. R u m p f ⁷⁵⁾ gewinnen.

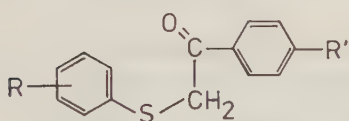
Die angestrebten Ringschlüsse erbrachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Das von E. H i e k e ⁷⁶⁾ erfolgreich eingesetzte Aluminiumchlorid führte ausschließlich bei der Verbindung (30a) in 35 %iger Ausbeute zum Erfolg; schon das entsprechende Sulfon (30b) zeigte bei gleicher Behandlung im DC ein ganzes Spektrum fluoreszierender Flecke, unter denen kein Hauptprodukt zu erkennen war. Wurde der Phenylrest durch eine Methylmerkaptogruppe in 4-Stellung substituiert (30 c, d), konnten keine kristallinen Umsetzungsprodukte gefaßt werden - vielmehr erhielt ich immer ein tiefrotes Öl, welches intensiv nach freien Merkaptogruppen roch. Nach Tagen wuchsen daraus grobe Kristalle, die abgetrennt und an einer Kieselgelsäule chromatographiert wurden. Es resultierte ein sich wieder verfärbendes, stark riechendes und fluoreszierendes Öl. Da der Geruch auf eine Ätherspaltung hindeutete, wurden mit diesem Öl Realkylierungsversuche unternommen, die aber zu keinem Ergebnis führten.

Der angestrebte Ringschluß müßte dann erleichtert sein, wenn ein Substituent erster Ordnung para-ständig zum austretenden Wasserstoff steht - daher sollte die Umsetzung mit einer Methylmerkaptogruppe in 3-Stel-

FORMELSCHEMA F

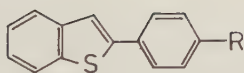


29
R = 4-SCH₃



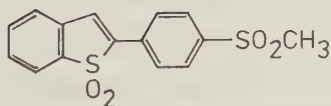
30

30	R	R'
a	H	SCH ₃
b	H	SO ₂ CH ₃
c	4-SCH ₃	H
d	4-SCH ₃	SCH ₃
e	4-SO ₂ CH ₃	SCH ₃
f	4-SO ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃
g	3-SCH ₃	SCH ₃



31

31	R	
a	SCH ₃	AlCl ₃
b	SO ₂ CH ₃	PPS



32

lung des Phenylrestes (30g) möglich sein. Das einzige hier faßbare Produkt war jedoch die in 20-30 %iger Ausbeute beim Ringschluß mit AlCl_3 durch Abspaltung der SCH_3 -Gruppe im Phenylrest entstandene Verbindung (31a).

Daß diese Erscheinung keinen Einzelfall darstellt, beweisen die schon häufiger - etwa bei der Fries'schen Verschiebung - beobachtete Wanderung oder der Austausch von Alkylgruppen unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid ^{77, 78)} und die beschriebene Eliminierung ^{79, 80)} von Brom aus der 5- oder 6-Stellung des Thionaphthens unter gleichen Reaktionsbedingungen.

Nach diesen Überlegungen und Resultaten schien ein Ringschlußversuch mit einer Methylsulfonylgruppe im Phenylrest nur dann erfolgversprechend, wenn das Sulfon als Substituent zweiter Ordnung in meta-Stellung den Ringschluß am wenigsten beeinträchtigte. Jedoch scheint der desaktivierende Substituent den Ringschluß völlig zu verhindern - mit AlCl_3 entstand kein fluoreszierendes Produkt. Das erhaltene, nicht durchkristallisierende Öl wies kein Ausgangsprodukt mehr auf, bestand aber auch nicht aus dem 3-Phenylderivat, wie ein Umlagerungsversuch mit wasserfreier Flußsäure ergab ⁷⁰⁾.

Polyphosphorsäure entzieht den Phenyl-phenacylsulfiden bei relativ niedrigen Temperaturen Wasser und führt hauptsächlich zu 3-Phenylbenzo[b]thiophenen ^{70, 81)}. Höhere Temperaturen bewirken neben dem Ringschluß eine Umlagerung in die thermodynamisch stabileren 2-Phenyl-derivate. So hat J. Banfield ⁸²⁾ mit Polyphosphorsäure bei 190°C Phenyl-4-methoxyphenacylsulfid in 44 %iger Ausbeute zum 2-(4-Methoxyphenyl)-benzo[b]thiophen umsetzen können.

Sämtliche von mir eingesetzten Thioäther überstanden diese Kondensationsversuche jedoch nicht; es bildeten sich immer stark nach freien Merkaptanen riechende, ölige Zersetzungsprodukte. Im Chromatogramm ließen sich im Vergleich mit anders synthetisierbaren Verbindungen Spuren der gewünschten Substanzen ausmachen, aber nur im Fall des Sulfons

(30b) konnten geringe Mengen (13-16 %) ringgeschlossenes Benzo[b] - thiophen isoliert werden. Schon im Fall des Disulfons (30f) sank die Ausbeute auf weniger als 1 %.

K. F r i e s ⁸³⁾ hat mit Erfolg 3-Methoxyphenyl-phenacylsulfid mit konzentrierter Schwefelsäure ringgeschlossen. J. E. B a n f i e l d ⁸²⁾ glaubte, durch Entschwefelung und Identifizierung des Abbauproduktes nachweisen zu können, daß auch hier eine Umlagerung eingetreten war. R. R ö ß l e r ⁸⁴⁾ hat dies jedoch durch die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren widerlegt.

Der Versuch, diese Ringschlußmöglichkeit auf meine Verbindung zu übertragen, führte (auch bei den Sulfonen) zu sehr uneinheitlichen Umsetzungsprodukten; unter der Vielzahl fluoreszierender Flecke war auch jeweils die gewünschte Verbindung nachweisbar, aber nicht isolierbar. Von nachträglichen Umlagerungsversuchen wurde wegen der Uneinheitlichkeit abgesehen.

Außerdem führte wasserfreie Flußsäure - nach der Vorschrift von O. D a n n und M. K o k o r u d z ⁷⁹⁾ eingesetzt - schon bei der Verbindung (30a) zu einer Reihe fluoreszierender Produkte, unter denen sich das gewünschte (31a) nur in geringer Menge befand. Der Thioäther (30g) ließ sich offensichtlich wiederum erst nach Abspaltung der Methylmerkaptogruppe (R) ringschließen - es ergab sich auch hier kein verwertbares Produkt. Die Sulfone wurden nicht mehr mit $(\text{HF})_n$ umgesetzt.

Trotz zahlreicher angewandter Ringschlußmethoden und mannigfacher Variationen der Reaktionsbedingungen bei den einzelnen Versuchen, ließen sich im Endeffekt nur die Sulfide (30a) und (30b) in verwertbaren Ausbeuten in die ringgeschlossenen Verbindungen (31a, b) überführen.

Beide Verbindungen ergaben bei der Oxidation mit H_2O_2 dasselbe Tetroxid (32) in vergleichbar guten Ausbeuten.

1. 2. 3. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo [b] thiophen (36)

Um das Benzo[b]thiophen in 5- oder 6-Stellung substituieren zu können, waren offensichtlich Ausgangsprodukte nötig, deren Ringschlußtendenz höher lag und die beim Ringschluß die Elektronenverteilung im nachher kondensierten Benzolring nicht in der Form beeinflussen, daß die Substituenten eliminiert werden konnten.

Dies ist am ehesten der Fall, wenn der Ringschluß zwischen C-2 und C-3 des Thiophenringes angestrebt wird, da hier die 2-Stellung des Phenylrestes schon vorgegeben ist und zum Ringschluß mildere Bedingungen angewandt werden können.

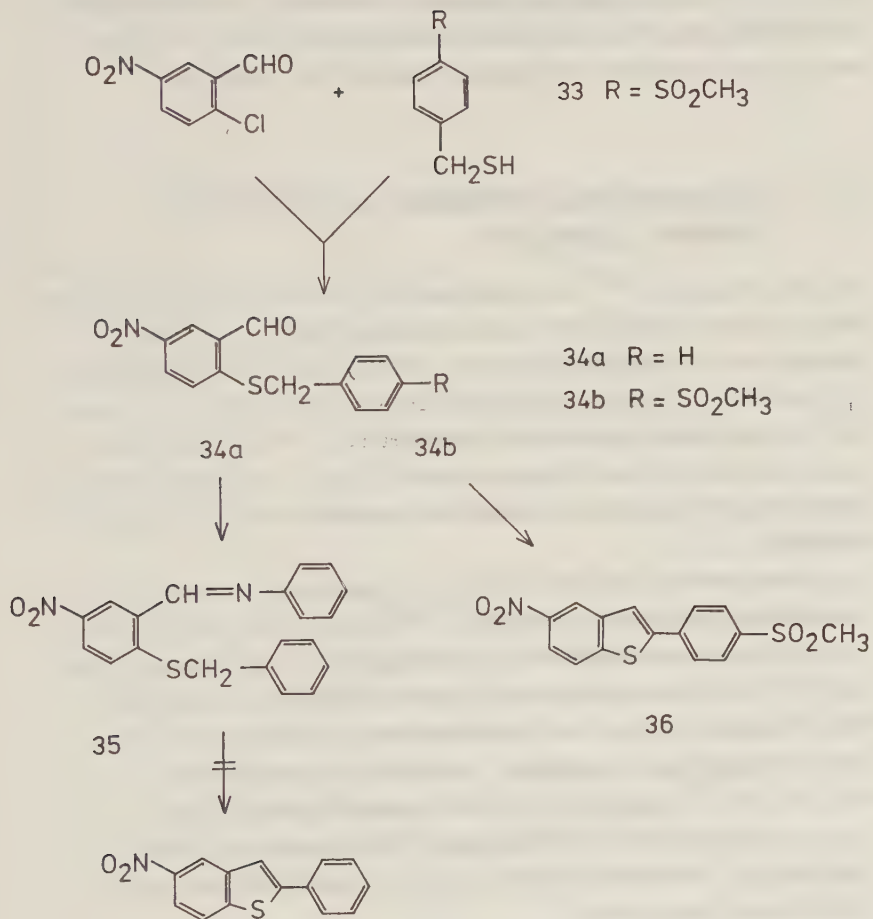
W. S a h m ⁸⁵⁾ beschreibt die nichtaktivierte Kondensation O-benzylierter Salicylaldehyde über ihre Anile. Diese Möglichkeit ließ sich in der Thionaphthenreihe nicht nachvollziehen. Zwar konnte ich 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd ⁸⁶⁾ in sehr guten Ausbeuten mit Benzylmerkaptan ⁸⁷⁾ umsetzen und den Äther (34a) fast quantitativ in das Anil (35) überführen - bei allen Ringschlußversuchen isolierte ich jedoch immer nur das Ausgangsprodukt.

O. D a n n und Mitarbeiter ⁶⁾ haben 5-Nitro-2-(4-nitrophenyl)-benzo[b]thiophen in ausgezeichneten Ausbeuten durch Alkylierung von 4-Nitrobenzylmerkaptan ¹¹⁵⁾ mit 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd ⁸⁶⁾ und anschließender alkalischer Kondensation erhalten. Dieser ausgesuchte Syntheseweg ist sehr von den stark elektronenziehenden Eigenschaften der beiden Nitrogruppen abhängig.

Um zu ergründen, ob die elektronenabziehende Kraft einer Methylsulfonylgruppe der einer Nitrogruppe ähnlich genug ist, um den Ringschluß zu begünstigen, wurde in einem orientierenden Versuch 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo[b]thiophen (36) hergestellt.

Die Darstellung des hierfür benötigten 4-Methylsulfonylbenzylmerkaptans (33) gelang eigenartigerweise nur über das Thiuroniumsalz; das 4-Nitrobenzylmerkaptan ist dagegen besser durch Umsetzung des Chlorids mit

FORMELSCHEMA G



Natriumthiosulfat zugänglich¹¹⁵⁾. Das Merkaptan (33) läßt sich mit 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd⁸⁶⁾ fast quantitativ zum Sulfid (34b) umsetzen und der sich anschließende Ringschluß mit Natriummethylat ergab 67 % 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo[b]thiophen (36).

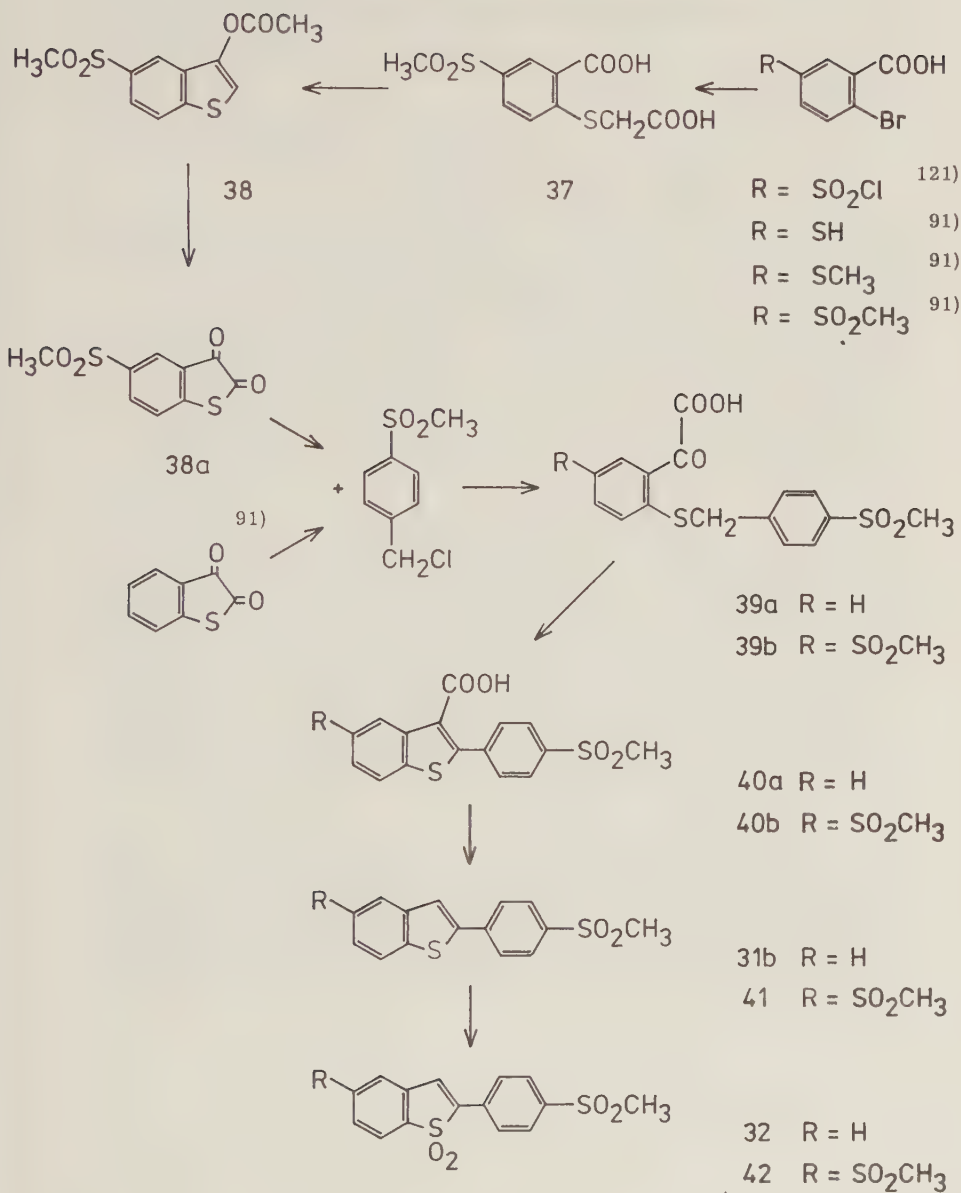
Da der für die analoge Synthese benötigte, unbekannte 2-Chlor-5-methylsulfonylbenzaldehyd nicht hergestellt werden konnte, wurde ein Umweg über die Glyoxylderivate mit späterer Decarboxilierung gewählt.

1. 2. 4. 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]-thiophen-1,1-dioxid (42)

N. S. Dokunikhin⁸⁸⁾ hat 3-Hydroxi-5-methylsulfonylbenzo[b]thiophen über S-(4-Methylsulfonyl-2-nitrophenyl)-thioglykolsäure hergestellt: Reduktion der Nitrogruppe führte zum 6-Methylsulfonyl-3-oxo-2,3-dihydro-1,4-benzothiazin, welches mit Alkalilauge gespalten und diazotiert wurde, um in das entsprechende Nitril überführt zu werden. Diese Synthese konnte von mir nicht nachvollzogen werden, da beim Versuch des Diazotierens immer hauptsächlich wieder das ringgeschlossene Benzothiazin entstand.

o-Chlorbenzoesäure ließ sich in einer 4-Stufensynthese in 2-Chlor-5-methylsulfonylbenzoesäure überführen^{89, 90)}. Es gelang jedoch nicht - wie bei der entsprechenden Nitroverbindung mit hohen Ausbeuten möglich⁹²⁾ - das Chlor gegen einen Thioglykolsäurerest auszutauschen. Diese Tatsache wird trotz des wesentlich höheren Dipolmomentes der Methylsulfonylgruppe verständlich, wenn man die Untersuchungen von H. R. Todd¹¹¹⁾ berücksichtigt. Nach seinen Erfahrungen setzt 4-Nitrochlorbenzol bei der Behandlung mit Natriumalkohollösung im Vergleich zu 4-Methylsulfonylchlorbenzol in gleichen Zeiträumen ein Vielfaches an Chlorid frei.

Um die Reaktion dennoch zu erzwingen, wurde analog E. J u c k e r⁹⁰⁾



die Chlorverbindung mit Kupfersulfat und Natriumsulfid 3 - 4 Stunden im Nickeltiegel auf 260°C erhitzt, nach dem Abkühlen in Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Chloressigsäure versetzt. Im Chromatogramm konnte ich die Dicarbonsäure nachweisen, eine Reindarstellung gelang jedoch auch hier nicht.

Erst beim Übergang zur 2-Brom-5-methylsulfonylphenylbenzoesäure^{121, 91)} ließ sich 2-(Carboximethylthio)-5-methylsulfonylbenzoesäure (37) in sehr guter Ausbeute herstellen.

Das durch Erhitzen in Essigsäureanhydrid mit wasserfreiem Natriumacetat erhaltene 3-Acetoxi-5-methylsulfonylbenzo[b]thiophen (38) hatte den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt⁸⁸⁾. Nach N.S. Dokunikhin⁸⁸⁾ konnte ich hieraus über das Anil das 5-Methylsulfonylbenzo[b]thiophen-2,3-dion (38a) in guten Ausbeuten herstellen. Dies lieferte in alkalischer Lösung die nicht isolierte 2-Merkapto-5-methylsulfonylphenylglyoxylsäure, welche sich mit 4-Methylsulfonylbenzylchlorid⁹³⁾ in 86 %iger Ausbeute zur 2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkapto)-5-methylsulfonylphenylglyoxylsäure (39b) umsetzen ließ.

Die von R. Rößler⁸⁴⁾ durchgeführte Ringschlußmethode mit Essigsäureanhydrid und Piperidin ergab hier trotz zahlreicher Variationen nur etwa 12 % Ausbeute. Mit Natriummethylat erhielt ich dagegen glatt in 80 %iger Ausbeute die gewünschte 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (40b). Dieser Erfolg ließ sich mit Nitrogruppen als Substituenten nicht wiederholen, da hier kein einheitliches Produkt entstand.

Die Decarboxilierung in heißem Chinolin mit Kupferpulver nach R. Rößler⁸⁴⁾ bereitete keine Schwierigkeiten, und das resultierende Benzo[b]thiophendisulfon (41) ließ sich in Eisessig mit 30 %igem Wasserstoffperoxid gut in Lösung zum intensiv blau fluoreszierenden 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid oxidieren (42).

Unsubstituiertes Benzo[b]thiophen-2,3-dion⁹⁴⁾ konnte in völlig analogen Reaktionsschritten in vergleichbar guten Ausbeuten zu den oben beschriebenen Verbindungen (31b bzw. 32) umgesetzt werden.

1.2.5. UV-Absorptions- und Fluoreszenzmessungen

1.2.5.1. Die UV-Absorptionsspektren sind mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II aufgenommen worden. Die Meßdaten wurden einem HP Calculator 9820 A eingegeben und durch einen angeschlossenen Plotter im halblogarithmischen Koordinatensystem wiedergegeben.

Die Fluoreszenzspektren wurden mit einem Zeiss-Spektralfluorimeter PMQ II mit zwei Monochromatoren (ZFM 4 C) gemessen. Als Anregungslichtquelle diente eine 500 W -Xenon-Hochdrucklampe XBO 501 der Fa. Osram. Als universelles Lösungsmittel mußte gereinigtes DMF verwendet werden, da nur darin alle Substanzen befriedigend löslich waren. Die in den Tabellen II u. III angegebenen Fluoreszenzmeßergebnisse der 10^{-3} molaren Lösungen wurden nach der von O. Dann und P. Nickel⁶⁶⁾ beschriebenen Methode mit einem RCA 1 P 28 Sekundärelektronenvervielfacher ermittelt. Dabei wurden die Messungen in Schrägstellung der Küvetten durchgeführt und die Ausbeuten an Fluoreszenzlicht mit der des als Standard verwendeten 2,5-Diphenyloxazols (POP)⁶⁷⁾ verglichen.

Die so gewonnenen, unkorrigierten Meßdaten wurden dem Rechner eingegeben und durch den angeschlossenen Plotter in der vorliegenden, korrigierten Form ausgedruckt. Auf diese Weise erhielt ich geräteunabhängige Fluoreszenzspektren und aus deren Flächen die relativen Fluoreszenzausbeuten.

1. 2. 5. 2. Die bei den Indolen vorgenommenen synthetischen Veränderungen hatten den erwarteten Einfluß auf die Absorptionsspektren. Die gefundenen Verschiebungen stimmten sehr gut mit den von A. Albert¹¹⁷⁾ angegebenen Werten überein.

Danach bewirkt die Nitrilgruppe - die eigenartigerweise nicht mit dem Aromaten in Konjugation steht - eine bathochrome Verschiebung um jeweils 15 nm. Dies läßt sich am Übergang vom 2-Phenylindol (XIV) zum 6,4'-Dicyano-2-phenylindol (8) verdeutlichen.

Die zum Kern in Konjugation stehende Vinylgruppe bewirkt eine noch stärkere Verschiebung zu größeren Wellenlängen (26 nm) und eine höhere Extinktion.

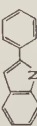
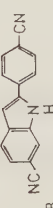
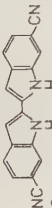
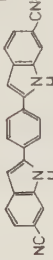
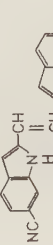
Bei den hier vorliegenden Vinyleinschiebungen tritt bei erheblicher Intensitätssteigerung jeweils eine Verschiebung von 35 nm auf (8 $\rightarrow$ 14 a; 16 $\rightarrow$ 26).

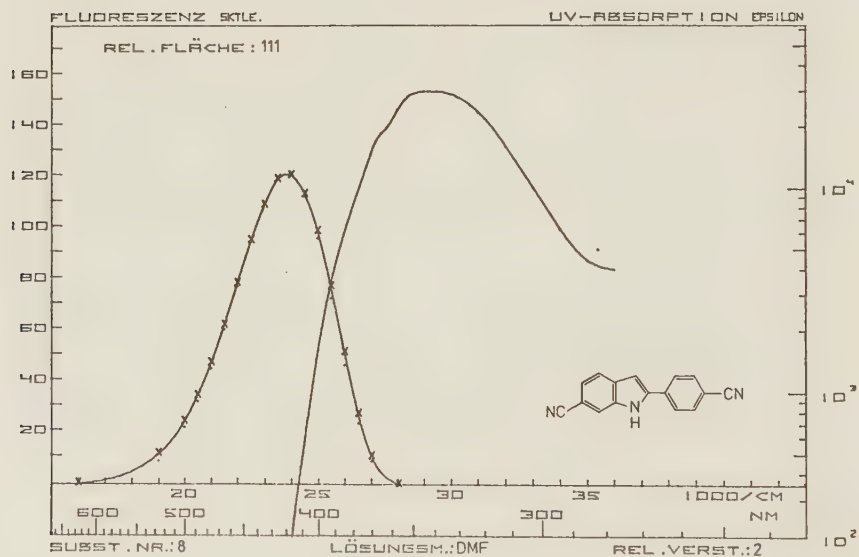
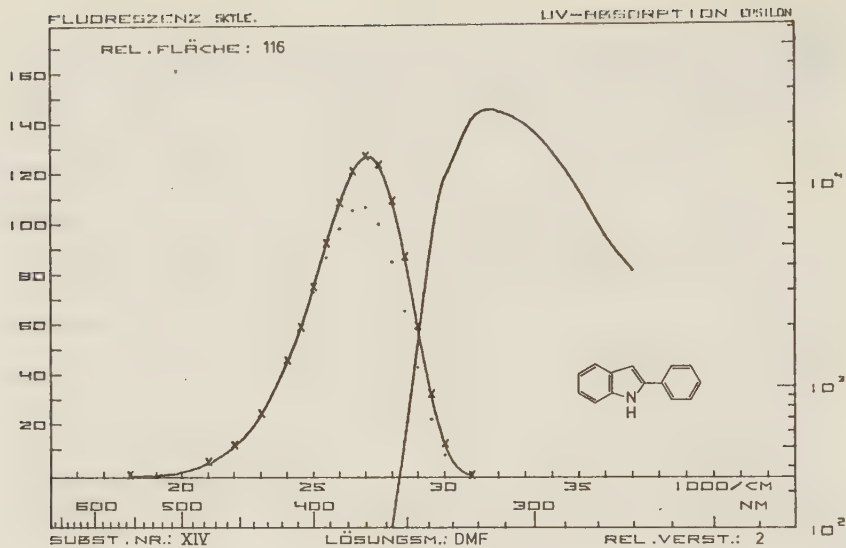
Die im Bereich der Fluoreszenz für die Indole gefundenen Ergebnisse stehen völlig im Einklang mit der Fluoreszenztheorie von H. Kaufmann⁶⁸⁾, nach der Fluorogene wie -CN und -CH=CH- die Fluoreszenz im Gegensatz zu Auxochromen abschwächen, aber ebenfalls eine bathochrome Verschiebung des Fluoreszenzmaximums bewirken.

Es läßt sich zeigen, daß sowohl die Einführung von Nitrilgruppen als auch die Verlängerung des konjugierten Systems über eine Vinylbrücke das Fluoreszenzmaximum jeweils kräftig bathochrom verschieben (ca. 40 nm). Dabei ist der Einfluß der Nitrilgruppe auf die Fluoreszenzausbeute vergleichsweise gering.

Betrachtet man die verdoppelten Indole, fällt auf, daß der Ersatz eines Phenylrestes durch einen Indolylrest mit einem Abfall der relativen Fluoreszenzausbeute verbunden ist. Dagegen fand P. Nickel¹²³⁾ in der Reihe unsubstituierter Benzimidazole eine deutliche Fluoreszenz-

TABELLE II

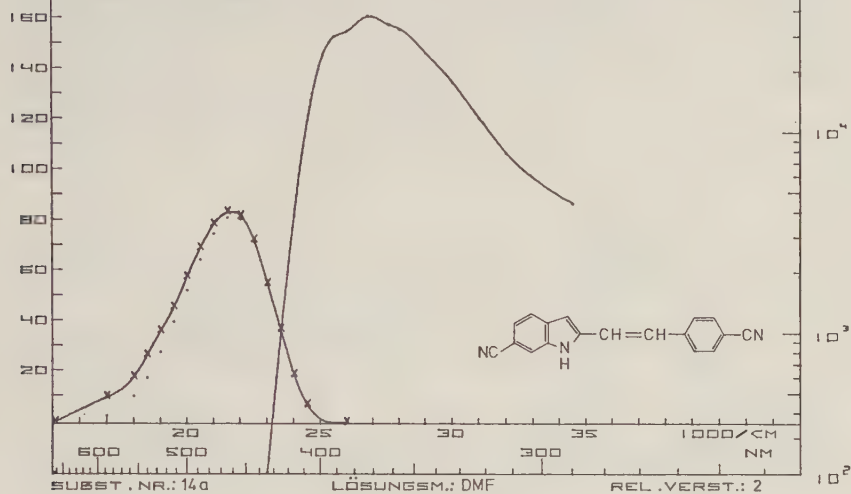
VERBINDUNG	Absorption			Fluoreszenz					Lösungs- mittel
	$\tilde{\nu}$ $\cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$	E_{max} λ (nm)	ϵ $\cdot 10^{-3}$	ϵ_A $\cdot 10^{-3}$	$\bar{d}_A$ (mm)	$\tilde{\nu}$ $\cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$	λ (nm)	I_{rel} F_{rel}	
 XIII	s 30,1 s 31,5 32,8	332 317 305	10,1 18,8 19,4	18,9	0,23	26,4 27,2	379 368	90 100	DMF
 XIV	s 30,1 32,2	332 311	11,6 23,2	23,1	0,18	27,0	370	102	DMF
 8	s 27,4 29,4	365 340	18,6 29,8	16,0	0,26	24,0	417	98	DMF
 14a	s 25,6 26,7 s 27,6	391 375 362	29,4 37,2 33,6	7,8	0,55	21,9	457	68	DMF
 16	26,3 27,8 s 28,6	380 360 350	34,7 34,3 26,6	7,6	0,56	s 23,3 24,3 s 24,9	429 412 402	97 141 95	DMF
 28	s 25,2 26,6 s 27,5	397 376 364	33,4 37,6 35,0	8,0	0,53	s 21,9 23,0 s 23,8	457 435 420	88 157 98	DMF
 26	24,1 25,7 27,0 s 28,1	415 389 370 356	55,3 55,3 38,4 22,4	4,7	0,85	s 21,5 22,3	465 448	102 109	DMF



FLUORESCENZ SKTLE.

UV-ABSORPTION EPSILON

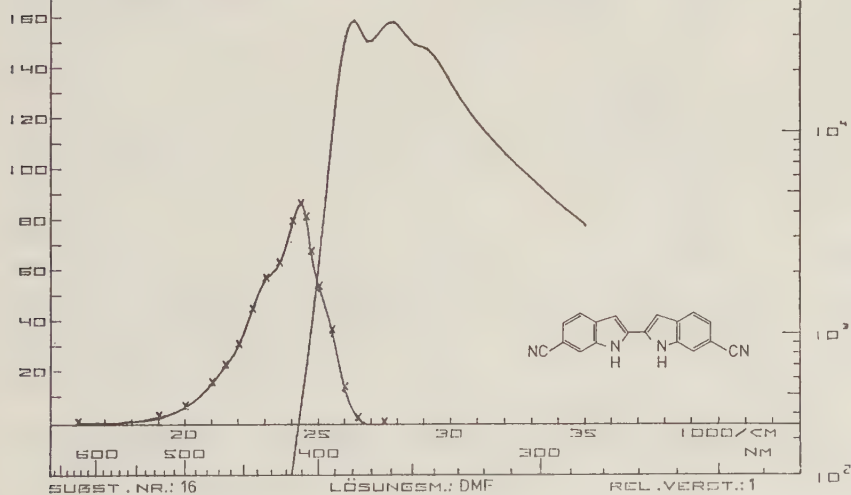
REL. FLÄCHE: 72

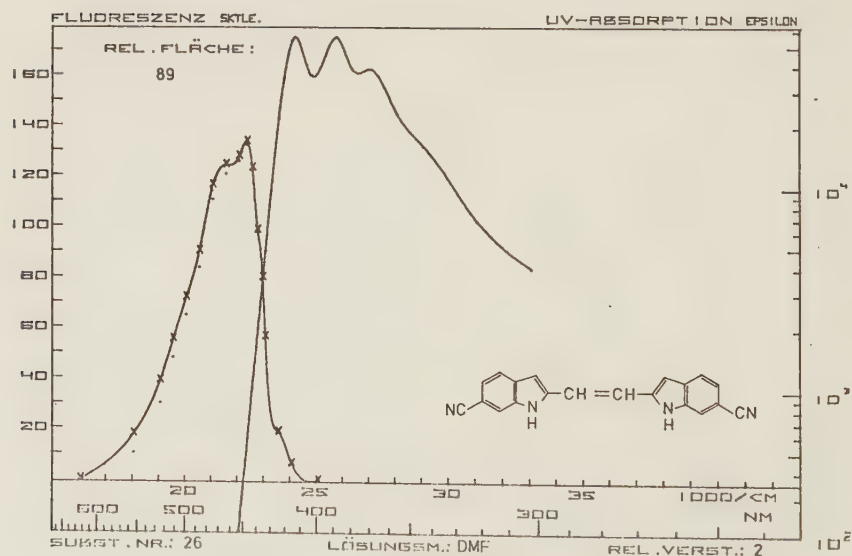
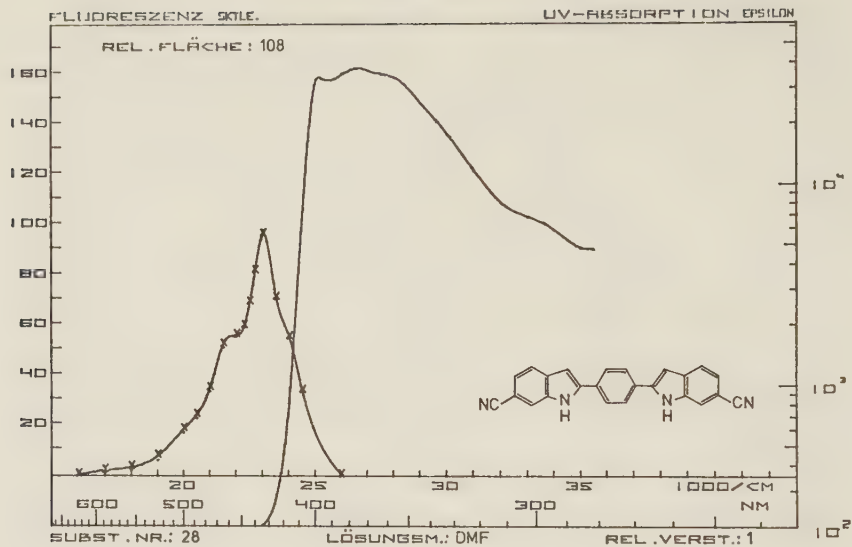


FLUORESCENZ SKTLE.

UV-ABSORPTION EPSILON

REL. FLÄCHE: 104





verbesserung beim Übergang zum verdoppelten Molekül (dort Verb. 142 $\rightarrow 144 F_{rel}^{99} \rightarrow 122$). Parallel hingegen verläuft die leichte Zunahme der Fluoreszenz bei einer Verdopplung über einen Phenylrest und der deutliche Abfall bei der Vinyleinschiebung.

1.2.5.3. Die gefundene bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums durch die Methylmerkaptogruppe in der Benzo[b]-thiophenreihe läßt sich ebenfalls mit den von A. Albert¹¹⁷⁾ bei den Absorptionsspektren für Benzol und heterocyclische Aromaten gefundenen Werten vergleichen:

Die Methylmerkaptogruppe bewirkt eine kräftige bathochrome Verschiebung (26 nm), wie am Übergang von 2-Phenylbenzo[b]thiophen (XV) zur Verbindung (31a) zu erkennen ist.

Nach M. Chai x¹¹⁹⁾ nehmen die chromophoren Eigenschaften des Schwefels mit der Festlegung der einsamen Elektronenpaare durch Sauerstoff bei der Oxidation successive ab, so daß sich die Absorption eines Sulfons kaum noch von der einer Methylengruppe unterscheidet.

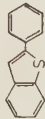
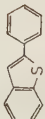
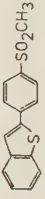
Dies trifft auf die von mir synthetisierten Sulfone nur teilweise zu.

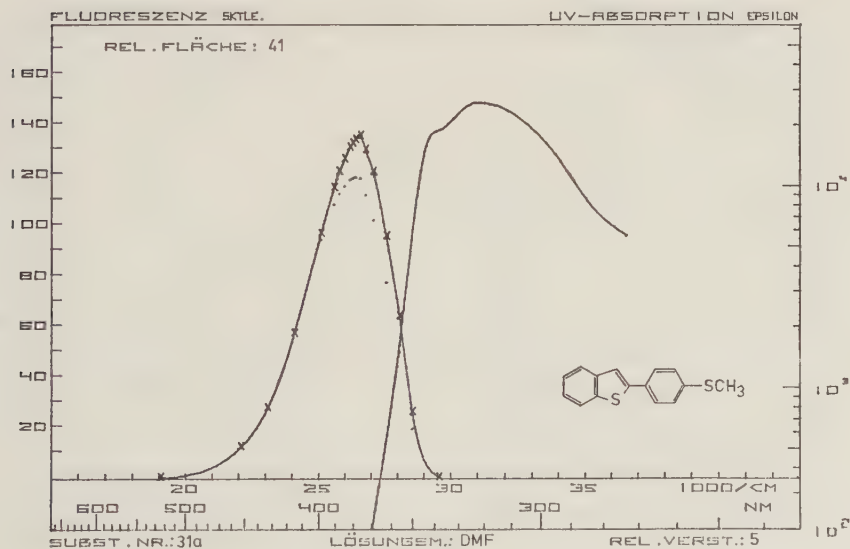
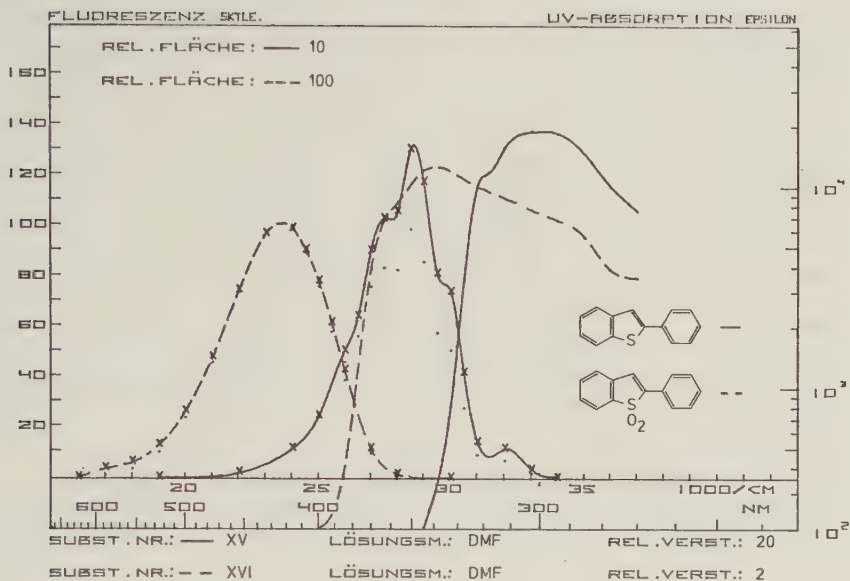
P. Nickel¹²³⁾ konnte am 2-(4-Methylphenyl)-benzo[b]thiophen zeigen, daß gegenüber der nichtmethylierten Verbindung nur eine unbedeutende Verschiebung zu größeren Wellenlängen eintritt; dagegen bewirkt der Sulfonrest in der Verbindung (31b) eine bathochrome Verschiebung um 18 nm.

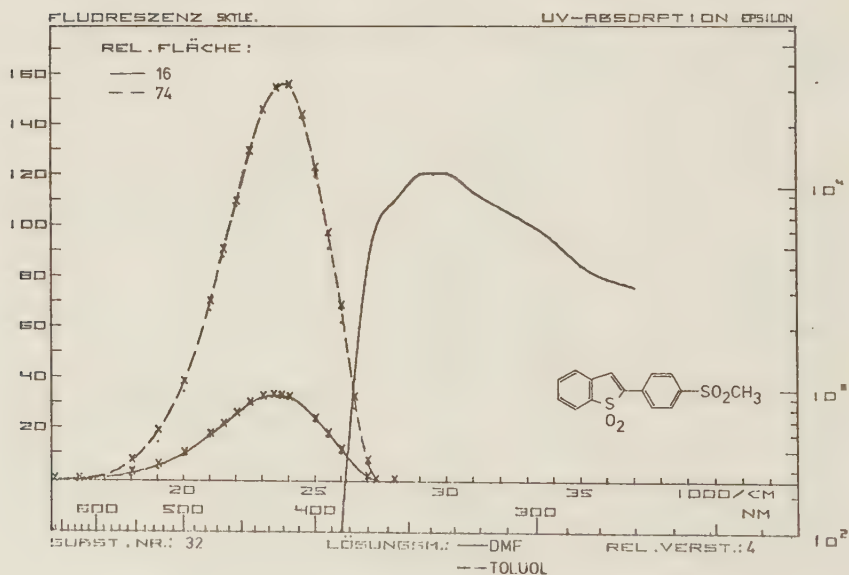
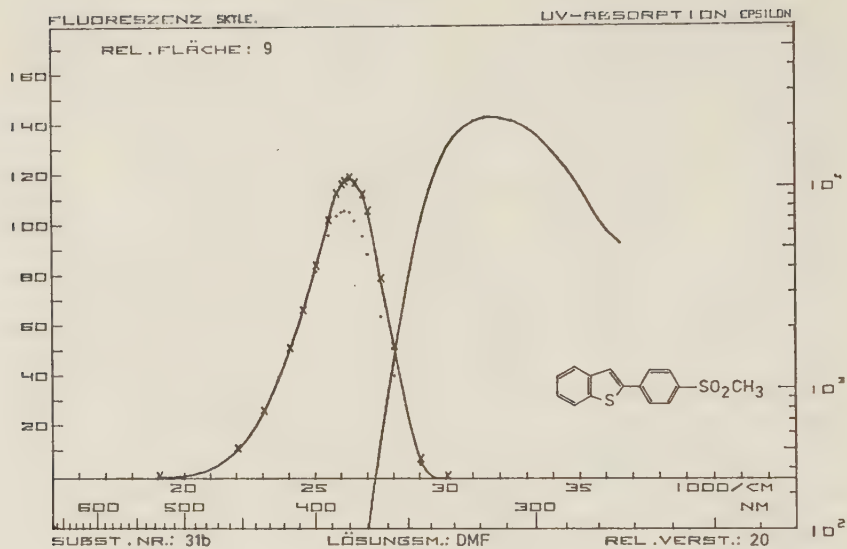
Erst beim Übergang zu den Benzo[b]thiophen-1,1-dioxiden (32) und (42) werden die Absorptionsspektren in der Lage der Maxima und der Extinktion fast deckungsgleich mit den entsprechenden Methyl- bzw. Äthylverbindungen¹²³⁾.

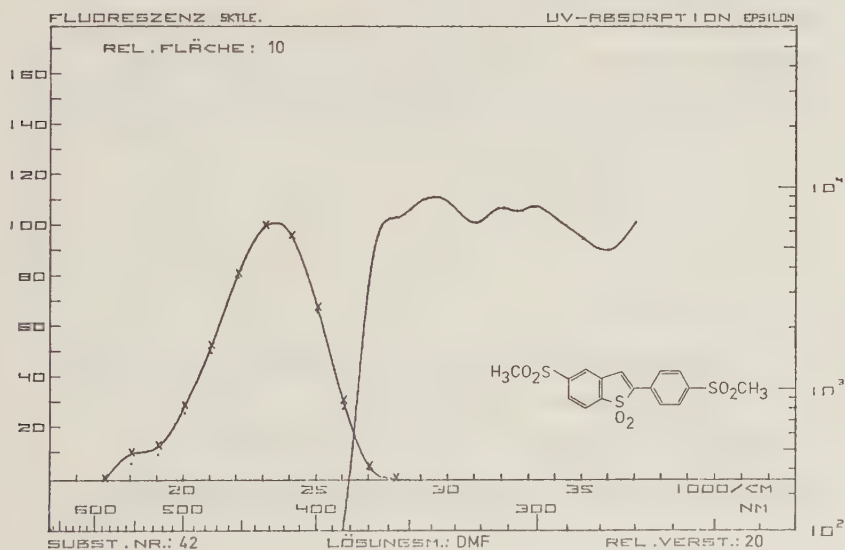
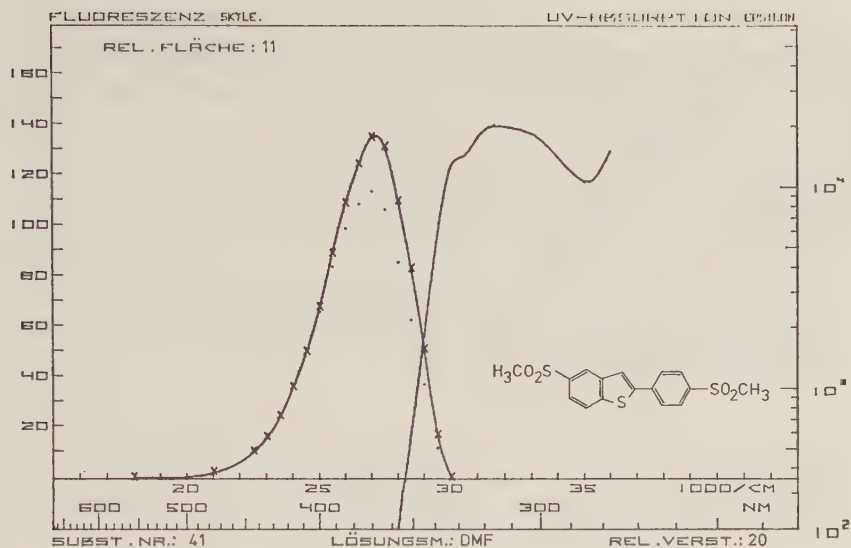
Während sich bei den Absorptionsspektren die Sulfone von den alkylierten

TABELLE III

VERBINDUNG	Absorption			Fluoreszenz			Lösungs- mittel
	$\tilde{\nu}$ $\cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$	E_{max} λ (nm)	ϵ $\cdot 10^{-3}$	$\tilde{\nu}$ $\cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$	F_{max} λ (nm)	F_{rel}	
 XV	s 31,5	317	11,6	s 27,5	364	8	DMF
	33,5	299	19,0	s 28,6 s 29,8	350 336	11 6	
 XVI	29,5	339	12,0	24,0	417	81	
				24,0	417	95	TOLUOL
 31a	s 29,5	339	18,8	26,5	377	44	DMF
	30,8	325	25,6	s 26,9	372	41	
 31b	s 29,8	336	15,0	26,3	380	10	DMF
	31,5	317	22,0				
 32	s 28,0	357	8,4	23,4	427	14	DMF
	29,5	339	11,7	24,0	417	64	TOLUOL
 41	s 30,4	329	14,0	27,3	366	11	DMF
	31,6 s 32,3	316 310	20,0 19,5				
 42	29,5	339	8,6	23,5	426	8	DMF
	31,8 33,1	314 302	7,8 7,9				







Verbindungen nur wenig unterscheiden und die der entsprechenden Dioxide mit jenen fast identisch sind, liegen die Verhältnisse bei den Fluoreszenzspektren völlig anders.

Der Einfluß der Alkylreste ist auch hier gering¹²³⁾; die relative Fluoreszenzausbeute wird nur leicht erhöht. Bei den Sulfonen geht die Fluoreszenz jedoch stark zurück. Das Beispiel (32) zeigt dabei deutlich den Einfluß des Lösungsmittels: die Verwendung von DMF war wegen der schlechten Löslichkeit der Sulfone z.B. in Toluol unumgänglich, obwohl bekannt ist, daß dessen Polarität in der Regel eine Abnahme der Fluoreszenzausbeute bewirkt¹²⁴⁾.

Wirkt sich der Lösungsmittelwechsel beim nicht substituierten 2-Phenylbenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (XVI) auf die Fluoreszenzausbeute überhaupt nicht aus (die in Toluol ermittelten Vergleichswerte sind der Veröffentlichung von O. D a n n und P. N i c k e l⁶⁶⁾ entnommen), so führt er bei Anwesenheit einer weiteren Sulfongruppierung zu einem rapiden Fluoreszenzabfall. Die Einführung einer weiteren Sulfongruppe (42) bewirkt nur noch geringfügige Veränderungen.

Erwähnenswert scheint in diesem Zusammenhang, daß die Einführung von Methylsulfonylgruppen die Fluoreszenzausbeute von nicht oxidiertem 2-Phenylbenzo[b]thiophen praktisch nicht beeinflusst, sondern nur eine bathochrome Verschiebung des Fluoreszenzmaximums mit sich bringt.

1.2.6. Massenspektren

1.2.6.1. Die Massenspektren der verdoppelten Indole stellen ausgesprochen peakarme Spektren dar; dies beruht auf der Stabilität der kondensierten Ringsysteme und ihrer Molekülonen.

Im Gegensatz dazu stehen die Vorstufen, die als o-Nitrostilbenabkömm-

linge anzusprechen sind. Hier tritt eine recht unübersichtliche Fragmentierung ein, die vermuten läßt, daß die nötigen hohen Verdampfungstemperaturen thermische Veränderungen vor der Ionisation bewirken.

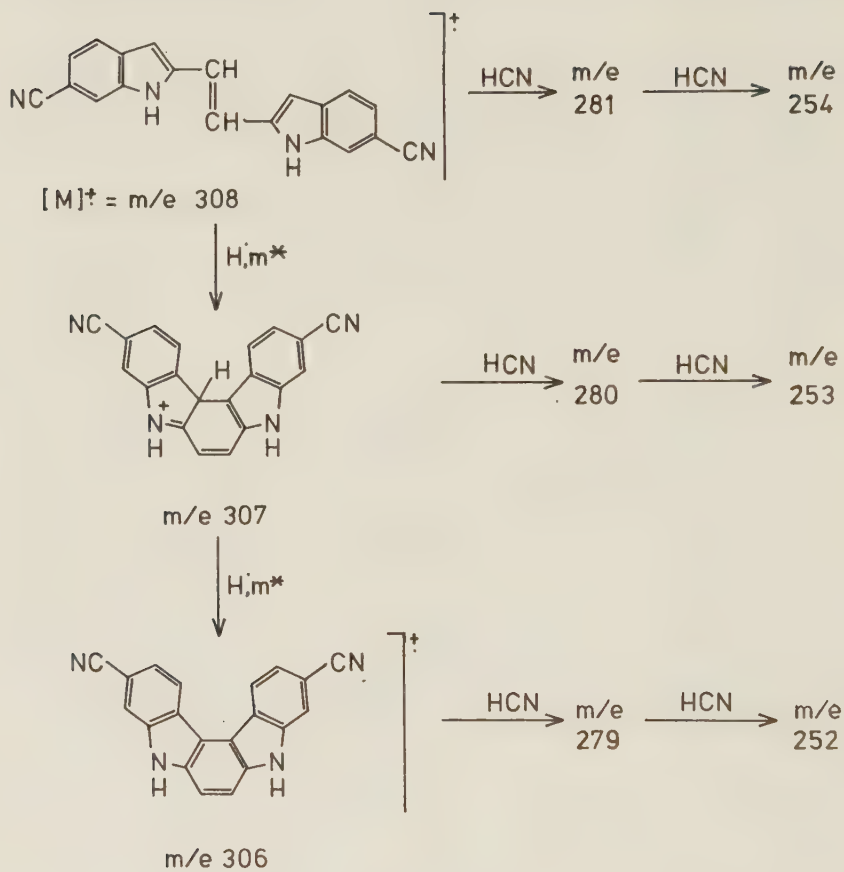
Das Zerfallsmuster ist jedoch bei allen vorliegenden verdoppelten Indolen so ähnlich und typisch, daß ich stellvertretend nur das der Verbindung (26) anführen möchte.

Dabei wird das bestehende Ringsystem durch erneuten Ringschluß weiter stabilisiert. Abgesehen von der vergleichsweise geringen Abspaltungstendenz zweier HCN-Bruchstücke sind weitere Fragmente erst unterhalb des doppelt geladenen Molekülions (M^{++154}) zu finden.

1.2.6.2. Der Zerfall der Benzo[b]thiophendioxide folgt im wesentlichen dem von Q. N. P o r t e r ¹²²⁾ für die Fragmentierung von Thionaphthen-1,1-dioxid angegebenen Weg. Gemeinsam für die oxidierten Moleküle (32) und (42) ist danach der Umlagerungsprozeß des Molekülions unter Ringerweiterung zum cyclischen Sulfinsäureester gleicher Massenzahl. Diese Ester müssen in beiden Fällen als Ausgangsprodukt der Bruchstückbildung angesehen werden.

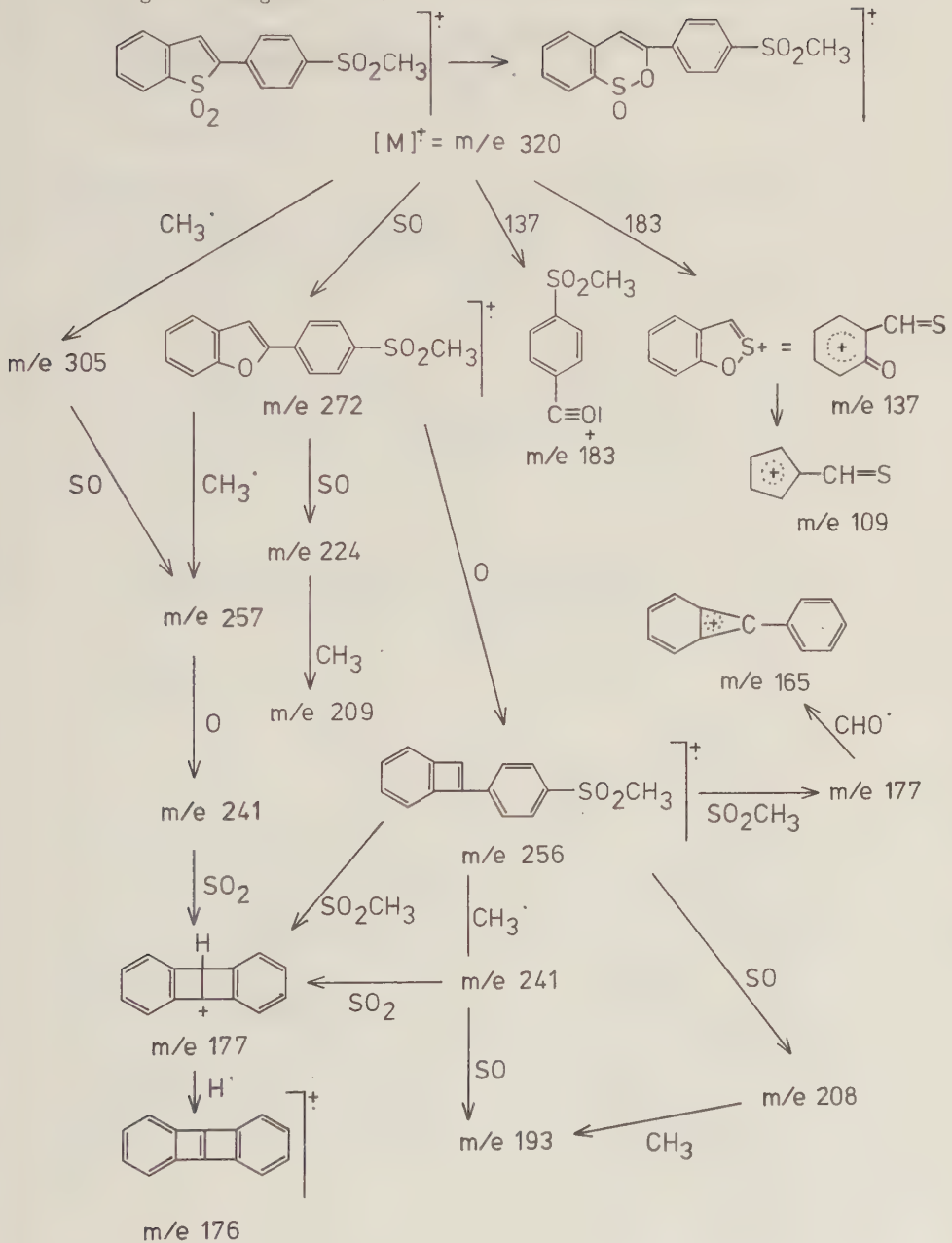
Bei der Fragmentierung beider Verbindungen werden hauptsächlich die entsprechenden Bruchstücke m/e 137 und m/e 183 (32) bzw. m/e 215 und m/e 183 (42) gebildet. Beim doppelt substituierten Molekül (42) tritt dieser Zerfall so sehr in den Vordergrund, daß das Molekülion nicht mehr das Bezugssignal darstellt (m/e 215 (100% B) und m/e 183 (77% B)). Das im Fragmentierungsschema II für die Verbindung (32) aufgezeigte Zerfallsmuster ist im wesentlichen entsprechend auch für die Verbindung (42) (Fragmentierungsschema III) zutreffend.

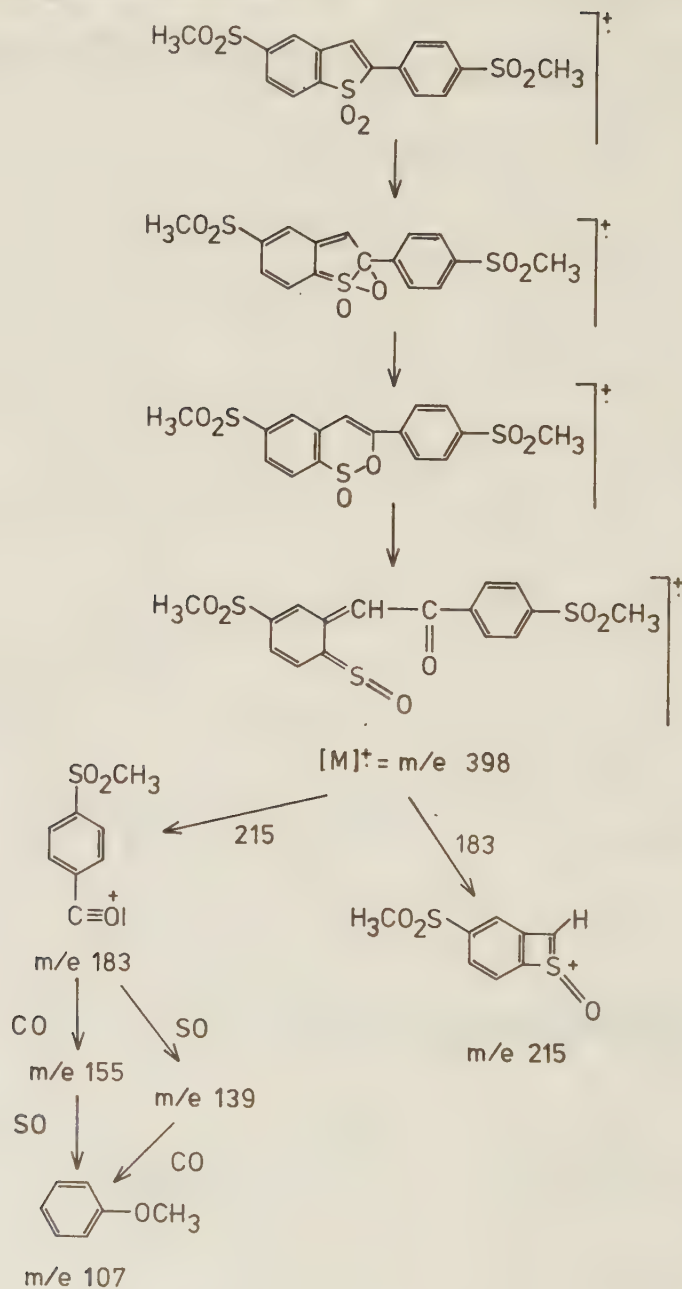
Fragmentierungsschema I



weitere Peaks: $[M]^+$ 154 und 154,5 sowie 153 und 153,5.

Fragmentierungsschema II





2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. Allgemeine Angaben

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Die Hydrierungen unter Druck wurden mit der Parr-Apparatur der Firma Parr-Instrument-Company, Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

Bei den unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen evakuierte man das Reaktionsgefäß über einen Dreiweghahn, an dessen geschlossenem Schenkel ein mit Stickstoff gefüllter Ballon montiert war. Durch Einlassen dieses Stickstoffs und durch zweimaliges Wiederholen der gesamten Operation ist weitgehende Sauerstofffreiheit gewährleistet. Während der Reaktion diente der Gummiballon gleichzeitig zum Druckausgleich.

Den verwendeten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure. Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von je 0,5 m geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigter, absoluter Alkohol wurde durch anfangs kräftiges und später langsames, einstündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in Äthanol abs. hergestellt.

Unter Alkohol ist 96 %iger Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Absoluter Alkohol hatte einen Restwassergehalt von maximal 0,03 %, absolutes Methanol höchstens 0,02 %. Das verwendete Chloroform entsprach den Anforderungen des DAB 7 und war mit 1 % Äthanol stabilisiert. Unter Ligroin wird das bei 90-100°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe verstanden.

Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis DAB 7 (Merck AG, Darmstadt). Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (Merck AG) beschichtet. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel 40 (0,063 - 0,2 mm) (Merck AG) oder

neutrales Aluminiumoxid (M. Woelm, Eschwege). Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr. 637" Macherey, Nagel & Co. verwendet. Zum Entwickeln der Chromatogramme diente eine Mischung von Benzol/ Aceton 9+1 - wenn nichts anderes angegeben ist. Ihre Auswertung geschah im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes "Original Hanau" bei 254 und/oder 360 nm. Die zur Detektion benötigten Sprühreagenzien wurden nach der Vorschriftensammlung der Firma Merck AG ⁹⁵⁾ hergestellt.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Linström bestimmt - sie sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren haben Frau Dr. G. Volz und Frau K. Becker in KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, aufgenommen; dafür möchte ich mich auch an dieser Stelle bedanken. Für die mit dem CH-4-Gerät der Firma Varian-Atlas erhaltenen Massenspektren und deren Diskussion danke ich Herrn Dr. A. Haag, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid i. Vak. bei 100°C getrocknet.

Die teilweise erforderlichen Aufschlüsse wurden in einer Wurzschmitt-Mikrobombe durchgeführt.

Bei den potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz oder der Aufschluß in 25-50 ml Wasser gelöst und mit Eisessig oder 2n HNO₃ angesäuert. Als Bezugsselektrode diente eine gesättigte Kalomel-elektrode und als Meßelektrode ein blankes Silberblech. Die Titrationsen wurden mit dem Titrigraph der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit 0,1n AgNO₃ titriert.

Die Molmassebestimmungen wurden mit einem Dampfdruck-Osmometer der Firma Knauer, Berlin, durchgeführt, wofür ich mich ebenfalls bei Frau Dr. G. Volz bedanken möchte.

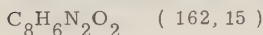
Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Elbach, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, durchgeführt.

2. 2. 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8)4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) ^{26, 54)}

600 ml konzentrierte Schwefelsäure werden in einem 1 l Becherglas im Eis-Kochsalzbad auf -10°C abgekühlt; dazu gibt man unter Rühren 58,5 g (0,5 mol) zuvor im Wasserbad bei 30°C geschmolzenes p-Tolunitril. Zu der klaren, gelben Lösung tropft man eine eisgekühlte Mischung von 30 ml rauchender Salpetersäure und 50 ml konzentrierter Schwefelsäure. Dabei soll die Temperatur 5°C nicht überschreiten. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten weitergerührt und anschließend auf Eis gegossen.

Das ausgefallene Produkt nutsch man ab, wäscht mit Eiswasser neutral und kristallisiert nach gutem Trockensaugen aus ca. 500 ml Alkohol um. (Ein geringer Rückstand, der auch in heißem Alkohol schlecht löslich ist, besteht aus dem durch Hydrolyse entstandenen Säureamid.)

Man erhält 70-75 g (86-93 % d. Th.) hellgelbe, grobe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt $107-108^{\circ}\text{C}$ (Lit.: 107°C ⁵⁴⁾).

4-Cyanobenzaldehyd (2) ²⁸⁾

In einem 1 l Dreihalskolben, der mit Rührer und Kältethermometer ausgestattet ist, werden 23,5 g (0,2 mol) p-Tolunitril in einer abgekühlten Mischung aus 200 ml Eisessig, 200 ml Essigsäureanhydrid und 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und im Eisbad auf -5 bis -10°C gekühlt.

In Anteilen von etwa 1 g werden 56 g fein verriebenes Chrom(VI)-oxid unter gutem Rühren und Kühlen so zugesetzt, daß die Reaktionstemperatur $+10^{\circ}\text{C}$ nicht überschreitet. (Die Reaktion springt langsam an; Dauer

der Zugabe etwa 1 1/2 Stunden). Nach beendeter Zugabe wird noch 1/2 Stunde im Eisbad weitergerührt.

Danach verteilt man den Ansatz auf zwei 2 l Bechergläser, die beide zu etwa einem Drittel mit Eis gefüllt sind, und rührt mit einem Glasstab gründlich durch. Anschließend wird mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 3 l verdünnt. Dabei entsteht ein feinkristalliner Niederschlag, der nach ca. 1/2 Stunde auf einer Nutsche gesammelt wird. Man wäscht solange mit Eiswasser nach, bis das Filtrat farblos abläuft.

Der noch feuchte Filterkuchen wird zur Abtrennung eventuell mitentstandener Carbonsäure in 250 ml 0,2n Sodalösung suspendiert, 15 Minuten gerührt, erneut abgenutscht und neutral gewaschen. Nach dem Trocknen schmilzt der fast farblose Kristallsand von 31 g 4-Cyanobenzaldiacetat bei 105-107°C - nach Sintern ab 102°C.

Man löst diese Menge in einem 500 ml Rundkolben in einer Mischung aus 80 ml Alkohol, 80 ml Wasser und 8 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen und erhitzt 1/2 Stunde am Rückfluß. Die trübe Lösung wird noch heiß filtriert und der Alkohol i. Vak. abgezogen. Dabei scheidet sich das Produkt aus der wäßrigen Lösung in farblosen, verfilzten Kristallnadeln ab. Diese werden nach dem Erkalten auf einer Nutsche gesammelt und mit wenig eiskaltem Wasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen an der Luft schmilzt die Substanz bei 98-101°C. Man erhält 16,7 g (63,5 % d. Th.) 4-Cyanobenzaldehyd (2) (Rf ~ 0,49), der auf dem DC ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildet.

C_8H_5NO (131,14)

4,4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a) ^{24,25)}

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1)

16,2 g (0,1 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) werden in einer Reibschale mit 13,6 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzaldehyd (2) verrieben. Man

überführt das Gemisch in einen 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler, verteilt 2 ml Piperidin darüber und erwärmt vorsichtig, bis eine klare, hellgelbe Schmelze entstanden ist. Diese wird im Ölbad 2 Stunden am Rückflußkühler auf 135-140°C Außentemperatur (!) erhitzt; dann gibt man durch den Kühler weitere 2 ml Piperidin zu und hält die angegebene Temperatur noch 2 Stunden.

Nach dem Abkühlen setzt man dem jetzt festen Umsetzungsprodukt eine Mischung von 8 ml Eisessig und 20 ml Methanol zu, teigt in einer Reibschale sorgfältig an und spült mit ca. 50 ml Methanol auf eine Nutsche. Durch zweimaliges, gründliches Auswaschen mit je 50 ml Methanol erhält man nach dem Trocknen 18 g hellgelbes, amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 293-295°C, welches ohne weitere Reinigung zum Ringschluß eingesetzt werden kann.

Zur Herstellung des Amidins (3b) wird das Stilben aus wenig heißem DMSO unter Kohlezusatz umgelöst. Man erhält 16,8 g (58 % d. Th.) hellgelbe, winzige Kristallnadeln vom Schmp. 295-296°C. (Lit.: 288°C aus Eisessig oder Nitrobenzol²⁵⁾).

Das DC zeigt einen Fleck mit dem $R_f \sim 0,52$, der KMnO_4 -Lösung entfärbt.

IR: (CN) 2220 cm^{-1} ; (C=C) 1600 cm^{-1} ; (NO_2) $1520, 1350 \text{ cm}^{-1}$.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)

0,88 g (0,005 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) und 2,22 g (0,005 mol) 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e) werden zusammen in 25 ml Methanol gelöst und unter Rühren bis zur bleibenden schwach alkalischen Reaktion tropfenweise mit etwa 10 %iger Natrium-methylatlösung versetzt. Der entstehende Niederschlag wird 30 Minuten gerührt, auf einer Nutsche gesammelt, mit etwa 30 ml Methanol neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,2 g (88 % d. Th.) hellgelbes Pulver vom Schmp. 292-294°C.

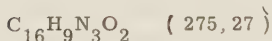
Ein Gemisch mit dem nach a) erhaltenen (3a) schmilzt bei 293-295°C.

c) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g)

1,49 g (0,005 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylphosphonsäurediäthylester (5g) und 0,655 g (0,005 mol) 4-Cyanobenzaldehyd (2) löst man zusammen in 25 ml Methanol und versetzt unter Rühren tropfenweise mit etwa 10%iger Natriummethylatlösung. Dabei verfärbt sich der Ansatz an der Eintropfstelle kurzfristig violett, solange noch nichtumgesetzter Ester vorhanden ist. Man gibt weiter Methylatlösung zu, bis die Verfärbung ausbleibt und der Ansatz schwach alkalisch reagiert.

Das ausfallende Stilben (3a) wird noch 30 Minuten gerührt, abgetrennt, mit 30-50 ml Methanol neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Es resultieren 1,29 g (93,8 %) hellgelbe Substanz vom Schmp. 292-294°C.

Mischschmelzpunkt mit dem nach a) oder b) gewonnenen Produkt: 293-295°C.



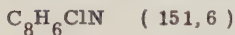
Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 275.

4-Cyanobenzylchlorid (4a)⁴³⁾

585 g (5 mol) p-Tolunitril werden in einem tarierten Dreihalskolben auf etwa 120°C erhitzt. Unter Bestrahlung mit einer 500 Watt-Photolampe leitet man getrocknetes Chlorgas in raschem Strom durch die klare Schmelze. Die entweichende Salzsäure wird durch einen Kugelhühler abgeleitet und in Wasser aufgenommen. Nach Einsetzen der exothermen Reaktion kann die Heizquelle entfernt werden. Nach etwa 2 1/2 Stunden wird der Kolben nachgewogen - man leitet solange Chlor ein, bis eine Gewichtszunahme von etwa 30 % erreicht ist.

Das Reaktionsgemisch wird in eine Porzellanschale gegossen und unter gelegentlichem Umrühren abgekühlt. Das erstarrte Gemisch schlämmt man in 200 ml eiskaltem Alkohol auf, nutsch ab und läßt an der Luft trocknen.

Man erhält 453-491 g (60-65 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $76-77^{\circ}\text{C}$ (Lit. : $77-78^{\circ}\text{C}$).



4-Cyanobenzylbromid (4b) ²⁶⁾

11,7 g (0,1 mol) p-Tolunitril werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Kugelmühler auf $120-130^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Unter Bestrahlung mit einer 500 Watt-Lampe tropft man vorsichtig 16 g (0,1 mol) Brom durch einen Tropftrichter zu, dessen Auslauf unter der Oberfläche der Schmelze endet. Die entweichende Bromwasserstoffsäure wird unter Wasser aufgefangen. Nach beendeter Zugabe erhitzt man noch 30 Minuten weiter und läßt erkalten.

Der schwarze Kristallkuchen wird zerkleinert, mit 50 ml Wasser auf eine Nutsche gespült und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Die braunen Kristalle löst man aus 30 ml Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle um und erhält 10 g (60 % d. Th.) hellbraune Kristalle vom Schmp. $114-117^{\circ}\text{C}$ (Lit. : $115-116^{\circ}\text{C}$). Rf ~ 0,6 ; positive Eosinprobe.



4-Cyanobenzyljodid (4c) ³²⁾

19g (0,125 mol) wasserfreies Natriumjodid werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml getrocknetem Aceton gelöst, unter Röhren mit 15,2 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzylchlorid (4a) versetzt und 4 Stunden geröhrt. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abgenutscht und die klare, hellgelbe Lösung weitere 4 Stunden geröhrt.

Nach erneuter Filtration zieht man das Aceton i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur ab, löst den Rückstand in Äther auf, schüttelt mit ver-

dünnter Natriumthiosulfatlösung aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus wenig Alkohol umgelöst. Man erhält 17 g (70 % d. Th.) (4b) in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt $144-146^{\circ}\text{C}$ (Lit. : $143-144^{\circ}\text{C}$).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{JN}$ (243,05)

4-Cyanophenylnitromethan (4d)

a) Aus 4-Cyanobenzylbromid (4b)

50 g Silbernitrit (0,325 mol) werden unter Lichtausschluß in einem Dreihalskolben in 150 ml getrocknetem Äther suspendiert und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man während einer Stunde 19,6 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzylbromid (4b), in 400 ml trockenem Äther gelöst, hinzu, spült den Tropftrichter mit 50 ml Äther nach und hält den weiter gerührten Ansatz 24 Stunden im Dunkeln bei 0°C . Nach dieser Zeit verläuft die Beilsteinprobe mit einer eingedampften, klaren Ätherprobe negativ.

Der Rückstand wird abgetrennt und mehrmals mit wasserfreiem Äther gut nachgewaschen. Beim Einengen des Lösungsmittels i. Vak. fällt die Nitroverbindung in farbloser, kristalliner Form an; der in geringer Menge mit-entstandene Ester läßt sich durch kleine Mengen Äther in Lösung halten. Die Substanz wird abgesaugt, mit wenig Äther nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 10,5 g (65 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $95-97^{\circ}\text{C}$ (Lit. : $94-96^{\circ}\text{C}$ ³¹). $R_f \sim 0,49$.

IR : (CN) 2250 cm^{-1} ; (NO_2) $1560, 1320\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (162,15)

1,628 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 158,1.
(Zur Analyse bei 65°C i. Vak. über P_2O_5 getrocknet).

b) Aus 4-Cyanobenzyljodid (4c)

Der Ansatz wird in der oben angegebenen Weise mit 24,3 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzyljodid (4c) durchgeführt. Man erhält 12,6 g (78 % d. Th.) (4d) vom Schmp. 95-97°C. Nach Mischschmelzpunkt und IR ist die Substanz identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e) ²⁹⁾

Eine Lösung von 15,2 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzylchlorid (4a) und 28,9 g (0,11 mol) Triphenylphosphin in 50 ml Xylol wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten nutsch man das ausgefallene Phosphoniumchlorid (4e) ab, wäscht mit wenig eiskaltem Xylol nach und trocknet das Salz bei 100°C im Trockenschrank. Die Ausbeute beträgt 31,7 g (76 % d. Th.) bei einem Schmelzpunkt von 298-299°C (Lit.: 326-327°C !).

Zur Reinigung löst man in wenig warmem Alkohol auf, filtriert und versetzt die klare Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Äther. Nach dem Einsetzen der Kristallisation gibt man weiteren Äther (etwa 500 ml) zu und läßt über Nacht stehen. Die farblosen Kristalle schmelzen dann bei 299-300°C. Durch Einengen der Mutterlauge und wiederholtes Ausfällen mit Äther läßt sich weiteres Produkt (4e) gewinnen.

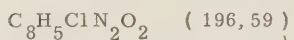
$C_{26}H_{21}ClNP$ (413,89)

4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) ²⁶⁾

15,1 g (0,1 mol) 4-Cyanobenzylchlorid (4a) werden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und in einem Eis-Kochsalzbad auf 0 bis -5°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man eine eisgekühlte Lösung von 11 g (0,11 mol) Kaliumnitrat in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure so zu, daß die Reaktionstemperatur +5°C nicht übersteigt.

Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde im Eisbad weiter gerührt und die klare Lösung dann unter sorgfältigem Rühren auf Eis gegossen. Die ausfallenden gelben Flocken nutschts man ab, suspendiert sie in Wasser und saugt erneut ab. Der Filterkuchen wird i. Vak. getrocknet.

Dieses Rohprodukt löst man aus ca. 100 ml Alkohol um und erhält aus der filtrierten Lösung 18 g (83 % d. Th.) hellgelbe, feine Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 83-85°C (Lit. : 84°C).



4-Cyanobenzylbromid (4b) und 4-Cyanobenzyljodid (4c) ließen sich nur schlecht bzw. gar nicht nitrieren, da auch bei tieferen Reaktionstemperaturen das Halogen teilweise abgespalten wurde.

4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d) ²⁵⁾

a) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a)

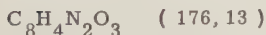
39,3 g (0,2 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) werden in 150 ml über KOH-Plätzchen getrocknetem Pyridin gelöst und unter gutem Rühren 15 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden die hellgrauen Kristalle abgenutscht, mit Äther pyridinfrei gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 52-53 g (94-96 % d. Th.).

4-Cyano-2-nitrobenzylpyridiniumchlorid (5b) vom Schmelzpunkt 205°C (Zers.).

56 g (0,2 mol) des Salzes (5b) werden zusammen mit 38 g (0,2 mol) p-Dimethylaminonitrosobenzol-hydrochlorid ¹⁰⁸⁾ in 400 ml Äthanol suspendiert und im Eis-Kochsalzbad auf 0°C abgekühlt. Zwischen 0 und 5°C tropft man 300 ml einer 2n Natronlauge zu der gut gerührten Suspension. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde bei 5-10°C weitergerührt, mit 200 ml eiskaltem Wasser versetzt, abgenutscht und mit Eiswasser neutral gewaschen. Es resultieren 60-61 g (95-97 % d. Th.) dunkelrotes Nitron (5c) ⁺⁾ . Eine aus Äthanol umgelöste Probe ergibt (5c) in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 193-194°C.

10 g (0,032 mol) des obigen Nitrons werden in 160 ml 18 %ige, siedende Salzsäure ⁺⁺⁾ eingetragen und in einem 500 ml Erlenmeyer mit aufgesetztem Trichter genau 10 Minuten gekocht. Durch Zugabe von Eisstücken wird der Ansatz sofort abgekühlt und das ausfallende Produkt abgenutscht. Das Filtrat schüttelt man dreimal mit insgesamt 200 ml Äther aus, verjagt den Äther i. Vak., kristallisiert den rötlichen Rückstand zusammen mit dem zuvor abgenutschten - fast schwarzen - Produkt aus ca. 300 ml siedendem Wasser unter Kohlezusatz um, filtriert durch einen Heißwassertrichter und läßt unter Lichtausschluß erkalten. Die ausfallenden, gelbrosa Kristallnadeln werden abgenutscht und i. Vak. im Dunkeln getrocknet. Die Ausbeute beträgt 3,5 g (62,5 % d. Th.) (5d) vom Schmp. 114-115°C.

Durch nochmaliges Umkristallisieren einer Probe erhält man (5d) in farblosen, filzigen Kristallnadeln vom Schmp. 115,5 - 116,5°C (Lit.: 114-115°C).

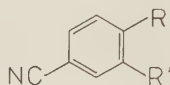


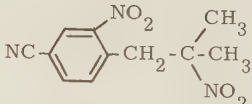
+) Den Filterkuchen nur in kleinen Anteilen bei höchstens 80°C trocknen, da größere Mengen zur Selbstentzündung neigen und verkohlen können!

++) 18%ige Schwefelsäure eignet sich nicht.

Tabelle IV

b) Erfolgreiche Versuche zur Darstellung von 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)



Nr. od. Lit. des Ausg. - materials	R	R'	Reagenz	Ergebnis
(2)	CHO	H	NO_2^+	-
(2)	$\text{CH}(\text{OCOCH}_3)_2$	H	NO_2^+	-
26, 27)	CH_2OH	H	NO_2^+	-
26)	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	H	NO_2^+	-
(5a)	CH_2Cl	NO_2	CrO_3	-
(5a)	CH_2Cl	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$	-
(5a)	CH_2Cl	NO_2	$(\text{CH}_3)_2\text{CNO}_2^- \text{Na}^+$	103) 
26)	CH_2OH	NO_2	MnO_2	wenig, schlecht isolierbar (CN-Hydrolyse ¹¹⁰⁾)
(1)	CH_3	NO_2	$\text{Ac}_2\text{O}/\text{CrO}_3$	-
Versuche von Ashley ^{25, 27)}				
	CH_3	NO_2	CrO_3	-
	CH_3	NO_2	SeO_2	-
	CH_2OH	NO_2	N_2O_4	Spuren
	Anil	NO_2	H^+	ca. 11 %

4-Cyano-2-nitrobenzyljodid (5f)

19 g (0,125 mol) wasserfreies Natriumjodid werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml getrocknetem Aceton gelöst. Dazu gibt man unter Rühren 19,7 g (0,1 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a). Der sich braun färbende Ansatz wird 6 Stunden gerührt. Anschließend nutscht man vom ausgefallenen Natriumchlorid ab und wäscht mit 50 ml trockenem Aceton nach. Das klare Filtrat wird i. Vak. bei niedrigen Temperaturen bis zur Trockne eingengt.

Den dunkelbraunen Rückstand versetzt man mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung, läßt unter gelegentlichem Umschwenken eine Stunde stehen, nutscht ab und wäscht mit Wasser gründlich nach. Das hellgelbe Produkt wird noch feucht aus 300 ml Alkohol unter Vermeidung unnötiger Erwärmung mit wenig Kohle umgelöst.

Die Ausbeute beträgt nach dem Umlösen 27,5 g (76 % d. Th.); die gelben Kristallnadeln schmelzen zwischen 131 und 134^oC unter Zersetzung.



1,920 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 263,0

4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g)

5,8 g (0,02 mol) des umgelösten Jodids (5f) werden in einer Mischung aus 3,32 g (0,02 mol) Triäthylphosphit und 30 ml Toluol suspendiert und 1 1/2 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen der klaren, hellgelben Lösung unter Rühren im Eisbad scheidet sich das Phosphonat (5g) in winzigen, farblosen Kristallen ab, die abgenutscht, mit wenig eiskaltem Äther nachgewaschen und an der Luft getrocknet werden.

Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich weiteres Produkt gewinnen. Die Gesamtausbeute beträgt 4,7 g (78,5 % d. Th.) (5g) mit einem Schmelzpunkt von 113^oC. Aus Cyclohexan fällt die Substanz bei sehr langsamem

Abkühlen in farblosen, federartigen Kristallen aus; Schmp. 113-114°C.
Rf-Wert ~ 0,15 - Fluoreszenzlöschung.

$C_{12}H_{15}N_2O_5P$ (298,24)

2,141 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 285,5 .

Versuche zur Darstellung von 1-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-propen

a) Ohne Isolierung von (5g)

Die Reaktion wird unter Stickstoff durchgeführt.

5,8 g (0,02 mol) des Jodids (5f) werden in einer Mischung aus 30 ml Toluol und 3,4 g (0,02 mol) Triäthylphosphit suspendiert und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man 10 ml trockenes DMF zu und versetzt in kleinen Anteilen mit festem Natriummethylat, bis die auftretende tiefviolette Farbe bestehen bleibt. Nach Zugabe weiterer 1,1 g $NaOCH_3$ kühlt man im Eisbad auf 0°C ab und fügt 0,9 g (0,02 mol) frisch destillierten Acetaldehyd, in 5 ml DMF gelöst, hinzu. Nach 5 Minuten entfernt man das Eisbad und läßt auf Zimmertemperatur erwärmen.

Die Stickstoffquelle wird entfernt, das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser verdünnt, 10 Minuten gerührt und im Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Phase schüttelt man dreimal mit je 50 ml Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet. I. Vak. zieht man das Lösungsmittel ab und läßt das verbleibende Öl erkalten.

Auf Zusatz von wenig Äther kristallisieren hellbraune Kristalle aus, die auf einer Nutsche gesammelt, mehrmals mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Man erhält 3,4 g eines Produktes, welches sich nach Mischschmelzpunkt, IR und Molgewicht als das Zwischenprodukt (5g) erweist.

b) Mit isoliertem (5g)

In einem weiteren Versuch wurden 0,01 mol des Phosphonats (5g) mit 0,01 mol Acetaldehyd in 15 ml Methanol gelöst und unter Stickstoff mit Natriummethylatlösung versetzt. Im DC ließ sich nachweisen, daß keinerlei Umsetzung stattfand.

Die Verwendung von Natriumhydrid als Base und die Durchführung der von R. S. Tewari⁶⁵⁾ angegebenen, übrigen Variationen führten ebenfalls nicht zum Ziel.

2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-(4-cyanophenyl)-1-nitroäthylen (6)

3,52 g (0,02 mol) des Aldehyds (5d) werden mit 1,46 g (0,02 mol) primärem n-Butylamin in 50 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt, bis die theoretische Wassermenge abgeschieden ist (ca. 1 Std.; 0,36 ml). Beim Abrotieren des Benzols i. Vak. fällt die Schiff'sche Base (5e) als gelbes Öl an, welches beim Stehen an der Luft allmählich fest wird (Schmp._{roh} 47-48°C; hellgelb; 94-95 % d. Th.); dieses Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Man löst 1,6 g (0,01 mol) 4-Cyanophenylnitromethan (4d) unter vorsichtigem Erwärmen in 7,5 ml Eisessig, gibt 2,3 g (0,01 mol) der Schiff'schen Base (5e) zu, rührt den Ansatz, bis eine klare, gelbe Lösung entstanden ist und läßt über Nacht ruhig stehen. Das ausgefallene, hellgelbe Produkt wird auf einer Nutsche gesammelt, mit Äther eisessigfrei gewaschen und getrocknet; es schmilzt unter Sintern ab 153°C bei 157-164°C.

Durch Eingießen der Mutterlauge in Eiswasser erhält man weiteres, um 137-144°C schmelzendes Produkt. Nach Umlösen aus Alkohol schmilzt die Probe bei 151-153°C. Die Gesamtausbeute liegt bei 2 - 2,2 g (65-

68 % d. Th.). Rf-Wert ~ 0,46 - Fluoreszenzlösung.

IR : (CN) 2240 cm^{-1} ; (NO_2) 1530 und 1350 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ (320, 27)

2,375 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 304,5

2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-3-(4-cyanophenyl)-oxiran (7)

3,93 g (0,03 mol) 4-Cyanobenzaldehyd (2) und 5,9 g (0,03 mol) 4-Cyano-2-nitro-benzylchlorid (5a) werden in 75 ml Äthanol durch vorsichtiges Erwärmen gelöst. Die klare, gelbe, abgekühlte Lösung wird unter Rühren tropfenweise mit 10 g 20 %iger methanolischer KOH versetzt. Dabei verfärbt sich die Lösung an der Eintropfstelle kurzfristig violett, erwärmt sich, und es scheidet sich allmählich ein grauer Kristallsand ab. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde weitergerührt, abgenutscht, mit Alkohol gewaschen, in Wasser suspendiert, erneut abgenutscht und mit Alkohol nachgewaschen.

Der jetzt hellgraue Kristallsand wird i. Vak. unter Lichtausschluß getrocknet. Die Ausbeute beträgt 7 g (80 % d. Th.). Aus Acetonitril umgelöst erhält man farblose Kristalle vom Schmp. $217,5 - 218,5^\circ\text{C}$. Ein dabei in geringer Menge anfallender, hellgelber Rückstand besteht aus der Verbindung (3a).

Im Chromatogramm tritt beim Besprühen mit Fluoreszein-Natrium-Lösung Fluoreszenzlösung auf; Rf ~ 0,8.

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (291, 27)

2,09 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 298,5

Das Massenspektrum zeigt einen Peak für $(\text{M} + \text{H})^+$ 292.

6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-indol (8)

a) Aus 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a)

6,9 g (0,025 mol) 4,4'-Dicyano-2-nitrostilben (3a) werden in einem 250 ml Spitzkolben in 40 ml Triäthylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dabei bildet sich eine klare, dunkelrote Lösung. Nach dem Erkalten zieht man das überschüssige Phosphit im siedenden Wasserbad am Rotationsverdampfer ab. Etwa 9/10 des gebildeten Triäthylphosphats werden in einer Vakuumdestillation überdestilliert.

Beim Abkühlen des Rückstandes bilden sich dunkelrote Kristalle, die beim Versetzen mit eiskaltem Alkohol einen hellgelben Niederschlag ergeben. Dieses ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit kaltem Alkohol nachgewaschen und getrocknet.

Die Rohausbeute beträgt 3,65 g (60 % d. Th.) bei einem Schmelzpunkt von 281-282°C. Bei einer aus Methanol umgelösten Probe steigt er auf 282-284°C an (Lit.: 283-284°C ⁷⁾).

Das DC zeigt einen blau fluoreszierenden Fleck, der sich mit Ehrlich's Reagenz beim Erwärmen violett färbt; Rf ~ 0,36.

IR : (NH) 3450 cm⁻¹; (CN) 2250 cm⁻¹; identisch mit authentischem Spektrum.

C ₁₆ H ₉ N ₃ (243,27)	Ber. : C = 79,00 %; H = 3,73 %; N = 17,27 %
	Gef. : C = 79,04 %; H = 3,68 %; N = 16,93 %

b) Aus 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-1-(4-cyanophenyl)-1-nitroäthylen (6)

3,2 g (0,01 mol) des 2,ß-Dinitrostilbens (6) werden in 60 ml Eisessig am Rückfluß zum Sieden erhitzt. In Abständen von 15 Minuten fügt man je 0,5 g Zinkstaub zu der klaren Lösung. Nach 1 Stunde Reaktionszeit

läßt man erkalten, verdünnt mit 200 ml Eiswasser und nutschts vom ausgefallenen Indol ab. Der getrocknete Niederschlag wird aus Methanol unter Kohlezusatz umgelöst.

Ausbeute: 1,4 g (58 % d.Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. $282-284^{\circ}\text{C}$ (Lit. : $283-284^{\circ}\text{C}$ ⁷⁾).

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 243 (MG: 243, 27).

c) Aus 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-3-(4-cyanophenyl)-oxiran (7)

Das Oxiran (7) wurde analog der Vorschrift unter a) mit Triäthylphosphit am Rückfluß erhitzt; nach 12 Stunden waren im Chromatogramm nur Zersetzungsprodukte auszumachen.

Jeweils 0,2 bis 0,5 g des Oxirans (7) wurden in 50 bis 100 ml des in der Tabelle V angegebenen Lösungsmittels (Gemische 1 + 1) gelöst, mit dem entsprechenden Katalysator versetzt und in einer Parr-Flasche unter Wasserstoff (4-5 atm) geschüttelt. Nach der angegebenen Zeit wurde vom Katalysator abfiltriert, i. Vak. eingeengt und durch DC charakterisiert. Die Unterscheidung der Flecken erfolgte im UV und durch Ansprühen mit Ehrlich's Reagenz. Gegebenenfalls wurde eine Abtrennung über präparative Dickschicht versucht.

1 g des Oxirans (7) wurde in Dioxan gelöst, mit 1 g Diäthylamin versetzt, mit gesättigter Lithiumhydroxidlösung geschüttelt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach A. C. C o p e ¹⁰⁵⁾ bleibt die trans-Form unverändert, die cis-Form wird in das entsprechende Desoxibenzoin umgewandelt.

Eine chromatographische Auftrennung oder Isolierung gelang nicht; das durch Zusatz von Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt ergab beim Ring-schlußversuch mit Zink in Eisessig nur Spuren des gewünschten Indols.

Tabelle V : Versuche zur Indoldarstellung aus dem Oxiran (7)

Lösungsmittel	Reduktionsmittel	Zeit (h)	Ergebnis
Methanol	Raney-Ni	2	-
Methanol	Raney-Ni	24	Amine
Methanol	Raney-Ni	48	Amine, Indole
Methanol	Raney-Ni	60	Amine, Indole
Methanol	Pd 5% auf C	24	Amine
Benzol	Pd 5% auf C	48	Amine
Benzol/MeOH	PtO ₂	24	Amine, Indole
Benzol	PtO ₂	24	Amine
Eisessig	PtO ₂	24	Amine
Eisessig	Raney-Ni	24	Amine
Dioxan	PtO ₂	18	-
Aceton/Benzol	PtO ₂ /KOH	48	Amine, 2 Indole
Benzol/MeOH	PtO ₂ /HClO ₄	48	2 Indole, kaum Amine
Methanol	Raney-Ni/ Thio- harnstoff	8	-
Methanol	Raney-Ni/ Thio- harnstoff	70	Amine, Indole
1. Dioxan	BF ₃ -Ätherat	5'	
2. Benzol/MeOH	PtO ₂	24	-

An unedlen Metallen wurden zur Reduktion eingesetzt:			
Eisessig oder AcOH/HCl	Zn, Rückfluß	5'	Amine (Stilbene?)
Dioxan/NH ₃ (25%)	FeSO ₄ , Rückfluß	1	Amine
Toluol/AcOH	Fe/H ₂ O, Rückfl.	48	Amine, Indole, 9 fluoresz. Flecke
Benzol/MeOH	Fe ₃ (CO) ₁₂ Rückfl.	¹⁰⁴⁾ 16	wenig 3-Phenyl- indol

- d) Aus 2-Chlor-2-(4-cyanophenyl)-1-(4-cyano-2-nitrophenyl)-äthan-1-ol und 2-Chlor-1-(4-cyanophenyl)-2-(4-cyano-2-nitrophenyl)-äthan-1-ol

2,9 g (0,01 mol) des nicht umgelösten Epoxids (7) werden in 150 ml Dioxan gelöst, eine Trübung wird durch ein Hartfilter abfiltriert. In die klare Lösung wird in einer Gaswaschflasche getrocknetes HCl-Gas bis zum Abklingen der exothermen Reaktion eingeleitet. Den kalten Ansatz gießt man in 1,5 l Eiswasser, filtriert von den gelblichweißen Flocken ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet den Rückstand an der Luft. Das so gewonnene Chlorhydrin wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Ringschlußversuche eingesetzt.

Tabelle VI: Ringschlußversuche mit dem Chlorhydrin von (7)

Lösungsmittel	Reduktionsmittel	Zeit (min)	Ergebnis
Eisessig	Zn/Rückfluß	5-60	hauptsächlich 2-Aminostilben
Methanol	Zn/wäßr. KOH	5	2 Indole, weitere Flecke
Methanol/H ₂ O	SnCl ₂ /NaOH	5	6 Flecke, kaum Indol
Methanol/H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₄ /Rückfluß	5	6 Flecke, kein Indol
Methanol/H ₂ O	Ascorbinsäure/ NaOH Rückfluß	5-10	3 blau fluoreszierende Flecke, kein Indol
Methanol/H ₂ O	Glukose Rückfluß	5-60	4 fluoreszierende Flecke, 2 Indole

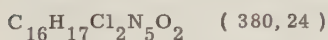
2.3. Stilbamidinderivate

4,4'-Diamidino-2-nitrostilben-dihydrochlorid (3b)

1,1 g (0,004 mol) des Stilbens (3a) werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, mit 5 ml absolutem Alkohol versetzt, mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt und 18 Tage liegend in einer gut verschlossenen Sektflasche mechanisch geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR keine Nitrilbande mehr nachweisbar und eine Probe ist klar in Wasser löslich.

Der Imidoester wird über einem Hartfilter auf einer Nutsche gesammelt und mit getrocknetem Äther vom anhaftenden Nitrobenzol und von HCl befreit. Man löst das hellgelbe Produkt in 75 ml ammoniakgesättigtem, absolutem Alkohol und schüttelt erneut unter Feuchtigkeitsausschluß.

Nach 8 Tagen wird das hellgelb ausgefallene Amidin abgenutscht und der Filterkuchen mit Äther ammoniakfrei gewaschen. Schmelzpunkt der Base: 328-329°C unter Zersetzung. Zur Herstellung des Salzes suspendiert man in 20 ml 2n HCl, rührt 30 Minuten, nutscht erneut ab und trocknet i. Vak. über KOH. Der Chloridgehalt kann nur nach einem Aufschluß ermittelt werden, da noch eine 0,01 %ige, wäßrige Lösung des Diamidinsalzes einen um etwa 2 % zu niedrigen Chloridgehalt ergibt.



15,85 mg Substanz: Verbrauch 0,82 ml 0,1 N AgNO₃

Ber.: Cl = 18,65 % Gef.: Cl = 18,45 %

Rf: (n-Butanol/2 N HCl gesättigt) 0,52, Fluoreszenzlösung.

4, 4'-Dicyano-2, 2'-dinitrostilben (9a) ²⁵⁾

a) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) ²⁵⁾

19,7 g (0,1 mol) 4-Cyano-2-nitrobenzylchlorid (5a) werden in 70 ml Alkohol zum Sieden erhitzt. In die kochende Lösung gibt man anteilweise 40 ml 20%ige alkoholische Kalilauge. Dabei verfärbt sich die Lösung an der Eintropfstelle violett, und es bildet sich ein grauer Niederschlag.

Nach dem Erkalten wird abgenutscht, mit Alkohol gut nachgewaschen, in Wasser suspendiert und 15 Minuten gerührt, erneut abgenutscht und mit Alkohol nachgewaschen. Man erhält 15 g hellgraues Pulver, das aus 750 ml DMF umkristallisiert wird. Es resultieren 10 g (41 % d. Th.) hellgelbe, verfilzte Kristalle vom Schmelzpunkt 352°C (Lit. : 38 %; 342°C).

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)

0,6 g (0,002 mol) des Phosphonats (5g) und 0,35 g (0,002 mol) des Aldehyds (5d) werden in 25 ml absolutem Methanol gelöst und unter Rühren und Stickstoffbegasung mit 100 mg festem Natriummethylat versetzt. Nach 6 Stunden wird der ausgefallene, farblose Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, mit Methanol nachgespült und an der Luft getrocknet. Man erhält ein farbloses Pulver vom Schmelzpunkt $355-358^{\circ}\text{C}$.

Aus DMF umgelöst fallen beim Abkühlen 0,2 g (32 % d. Th.) hellgelbe, feine Kristallnadeln vom Schmelzpunkt $356-358^{\circ}\text{C}$ aus.

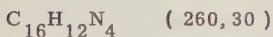
IR : (CN) 2220 cm^{-1} ; (NO₂) 1510 und 1345 cm^{-1} .

C₁₆H₈N₄O₄ (320,27)

2, 2'-Diamino-4, 4'-dicyanostilben (9b) ²⁵⁾

3,2 g (0,01 mol) des Stilbens (9a) werden in 75 ml siedendem Eis-essig suspendiert. Hierzu gibt man vorsichtig eine Lösung von 30 g Zinn-(II)-chlorid in 30 ml heißer, konzentrierter Salzsäure. Die Mischung wird 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, und das Hexachlorostannat wird abgenutscht.

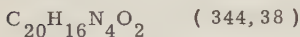
Dieses Salz suspendiert man in 100 ml 25 %iger Natronlauge und zersetzt durch zweistündiges Rühren bei Raumtemperatur. Das freie Amin läßt sich aus ca. 150 ml Dioxan unter Kohlezusatz umlösen. Man erhält 1,4 g (54 % d. Th.) (9b) in goldgelben Kristallnadeln vom Schmp. 296-299°C (Lit. : 291-292°C; 50 %).



2, 2'-Diacetylamino-4, 4'-dicyanostilben (9c)

1,3 g (0,005 mol) des Stilbens (9b) werden zusammen mit 1,3 g Natriumacetat (wasserfrei) in 50 ml Essigsäureanhydrid 1/2 Stunde zum Sieden erhitzt. Dabei löst sich die Substanz nicht, verändert aber ihre Farbe von orange nach zitronengelb. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Methanol neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

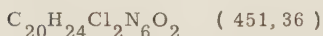
Es resultiert ein gelbes Pulver, welches sich aus DMSO oder weniger gut aus DMF, aber nicht aus Nitrobenzol oder Aceton umkristallisieren läßt. Aus DMSO fallen 1,4 g (83 % d. Th.) winzige, gelbe Kristallnadeln aus. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt etwa bei 373°C unter Zersetzung.



2, 2'-Diacetyl-amino-4, 4'-diamidinostilben-dihydrochlorid (9d)

1,7 g (0,005 mol) des Stilbens (9c) werden in 500 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert. Mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt, wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß gut verschlossen 6 Wochen geschüttelt. Läßt sich die Nitrilgruppe im IR nicht mehr nachweisen, nutschts man den Imidoester ab, wäscht mit wasserfreiem Äther anhaftende Nitrobenzolreste und HCl aus und löst die Substanz in 100 ml ammoniak-gesättigtem, absolutem Äthanol. Nach erneutem Schütteln wird nach 10 Tagen das ausgefallene Amidin abgenutschts, mit Äther nachgewaschen und durch Anteigen mit 2n HCl in das Dihydrochlorid überführt. Man erhält 1,6 g (73 %) hellgelbes Pulver.

Zur Gehaltsbestimmung muß die Substanz nach Wurzschnitt aufgeschossen werden, da klare, wäßrige Lösungen des Salzes nach einiger Zeit trübe werden und die Titration erheblich zu niedrige Chlorid-Werte ergibt.



15,7 mg Substanz: Verbrauch 0,68 ml 0,1 N AgNO_3

Ber.: Cl = 15,7 % ; Gef.: Cl = 15,3 %

Rf : (n-Butanol/2 N HCl gesättigt)~0,22, gelbgrüne Fluoreszenz.

2.4. 6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol (14b)

4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäuremethylester (10)

20 g (0,12 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) werden in einem 1 l Dreihalskolben mit KPG-Rühraufsatz in einer Mischung aus 60 ml Methanol und 40 g (0,27 mol) Oxalsäurediäthylester unter leichtem Erwärmen

gelöst und anschließend unter heftigem Rühren im Eisbad abgekühlt. Zu der entstehenden Suspension gibt man die ebenfalls im Eisbad abgekühlte Lösung von 5,6 g Natrium in 200 ml Methanol. Es entsteht eine dunkelrote, klare Lösung, die unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird.

Zu dieser Zeit ist die Kondensation nebst Umesterung abgeschlossen und das Natriumenolat fast vollständig ausgefallen. Man verdünnt mit 300 ml Wasser und säuert mit 2n HCl vorsichtig an. Der entstehende, gelbe Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, gut trocken gesaugt und noch feucht aus ca. 100 ml Alkohol unter Kohlezusatz umgelöst.

Man erhält 18,5 - 19,4 g (63-65 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 129-131°C. Im Chromatogramm zeigt sich ein brauner Fleck vom Rf ~ 0,46.

IR: (CN) 2220 cm⁻¹; (α -Ketoester) 1730 cm⁻¹; (NO₂) 1525 und 1345 cm⁻¹.

C₁₁H₈N₂O₅ (248,20)

6-Cyano-2-indolyl-carbonsäuremethylester (11)

10 g (0,04 mol) des Methylesters (10) werden in 200 ml Eisessig gelöst. In die siedende Lösung gibt man unter Rühren zügig anteilweise 25 g Zinkstaub, erhitzt nach beendeter Zugabe noch 15 Minuten weiter und filtriert rasch durch einen Heißwassertrichter; der Rückstand wird mit heißem Eisessig nachgewaschen.

Beim Eingießen des kalten Filtrats in ca. 21 Eiswasser fällt der Indolylester in grüngelben Flocken aus. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit kaltem Wasser neutral gewaschen und aus wenig Acetonitril unter Kohlezusatz umgelöst. Man erhält grüngelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 198-199°C in einer Ausbeute von 4,6 g (58 % d. Th.).

Rf-Wert $\sim 0,38$, dunkelviolette Fluoreszenz.

IR : (NH) 3400 cm^{-1} ; (CN) 2200 cm^{-1} ; (COOR) 1660 cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (200, 20)

1,646 mg Substanz in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 193,7

6-Cyano-2-hydroximethylindol (12) 40, 41)

20 g (0,1 mol) des Esters (11) werden in 200 ml wasserfreiem THF gelöst und im Eisbad abgekühlt. Unter Rühren gibt man anteilweise etwa 2,1 g (0,055 mol) LiAlH_4 so zu, daß keine wesentliche Erwärmung eintritt. Der Fortgang der Reduktion wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach Abschluß der Reaktion zersetzt man überschüssiges Hydrid durch vorsichtige Zugabe von Eisstückchen.

Den hydrolysierten Ansatz mischt man mit 200 ml $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ und zieht das THF bei möglichst niedrigen Temperaturen i. Vak. ab. Das ausgefallene, gelbe, körnige Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gründlich neutral gewaschen und gut trocken gesaugt. Der Filterkuchen wird in etwa 150 ml Aceton gelöst, eine trübe Lösung wird filtriert, das Filtrat mit 50 ml Benzol versetzt und i. Vak. bis zur Trockne eingedampft. Das Aufnehmen der Substanz im Benzol/Acetongemisch wird erforderlichenfalls so oft wiederholt, bis das Benzol beim Abziehen klar übergeht.

Das verbleibende, trockene, hellgelbe, pulverförmige Produkt löst man aus etwa 200 ml Chlorbenzol mit Kohlezusatz um. Es kristallisieren 11,4 - 12,4 g (66-72 % d.Th.) gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt $178-180^\circ\text{C}$ aus (Lit. : $171-173^\circ\text{C}$ ⁴⁰).

Eine Probe aus Acetonitril unter Kohlezusatz umkristallisiert zeigt einen Schmelzpunkt von $181-182^\circ\text{C}$ und bildet fast farblose Kristalle.

IR : (OH) $3500, 1290\text{ cm}^{-1}$; (NH) 3300 cm^{-1} ; (CN) 2220 cm^{-1} (C-O) 1030 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (172, 18)

1,303 mg Substanz in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 171,4

6-Cyano-2-formylindol (13) ⁴¹⁾

10 g (0,06 mol) 6-Cyano-2-hydroximethylindol (12) werden unter leichtem Erwärmen in 150 ml Aceton gelöst, mit 40 g Braunstein ⁺⁾ und 10 g Natriumchlorid versetzt und in einer Sektf Flasche liegend geschüttelt, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen ist; dies erfordert 3 - 5 Tage.

Die entstandene Suspension wird mit 60-100 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und etwa 30 Minuten geschüttelt. Danach wird vom Niederschlag durch ein weiches Filtrierpapier in einer großen Nutsche abgenutscht ⁺⁺⁾. Die wäßrige (untere) Phase wird abgetrennt und verworfen. Das Aceton wird i. Vak. abgezogen, der feste Rückstand in 100 ml Wasser suspendiert, 30 Minuten gerührt, erneut abgenutscht und aus Acetonitril umgelöst ⁺⁺⁺⁾. Man erhält 8,2 g (83,3 % d. Th.) fast farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 201-203°C (Schwarzfärbung und Zersetzung). Rf-Wert ~ 0,55 - gelbes Hydrazon.

IR: (NH) 3500 cm⁻¹; (CN) 2220 cm⁻¹; (CHO) 1650 cm⁻¹.

C₁₀H₆N₂O (170,17)

1,376 mg in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 163,8

+) Ursprünglich wurde aus Mangan(II)-carbonat für Analysen der Firma R i e d e l durch Erhitzen auf 260-280°C während 24 Stunden nach M. Harfenist ⁹⁶⁾ das aktivierte Mangandioxid selbst hergestellt. Spätere und andere Lieferungen bestanden aus zu feinkörnigem Mangan(II)-carbonat, so daß mit dem daraus erhaltenen Mangandioxid in Aceton Ansätze erhalten wurden, die kolloidal gelöstes, nicht filtrierbares Mangandioxid enthielten. Deshalb wurde auf käufliches "Mangandioxid, aktiviert zur Synthese" Merck zurückgegriffen, welches ebenfalls kolloidale Lösungen lieferte, die jedoch durch den Kochsalzzusatz geklärt werden konnten.

++) Wenn zuviel braune Mangandioxide durchlaufen, kann eine Schicht von Celite 503 auf die Nutsche gegeben werden.

+++ Ist die Substanz statt hellbraun dunkelrot gefärbt, empfiehlt es sich, zuvor an einer kurzen Kieselgelsäule durch Elution mit Chloroform zu reinigen.

6-Cyano-2-(4-cyanostyryl)-indol (14a)

1,7 g (0,01 mol) 6-Cyano-2-formylindol (13) werden zusammen mit 4,2 g (0,01 mol) 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid (4e) unter leichtem Erwärmen in 75 ml Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man die klare Lösung unter Rühren tropfenweise mit einer etwa 10 %igen Natriummethylatlösung bis zur bleibenden, schwach alkalischen Reaktion. Der sich dabei allmählich bildende Niederschlag wird noch 30 Minuten gerührt, abgenutscht, mit Wasser und Methanol neutral gewaschen und aus Acetonitril umgelöst. Man erhält 1 g (37 % d. Th.) feine, gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 273 - 274,5^oC. Rf ~ 0,40 hellblaue Fluoreszenz.

IR: (NH) 3450 cm⁻¹; (CN) 2220 cm⁻¹; (C=C) 1600 cm⁻¹; ('trans') 970 cm⁻¹.

C₁₈H₁₁N₃ (269,31)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 269.

2,323 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff. Gef. Molmasse: 267

Ber.: C = 80,28 % ; H = 4,12 % ; N = 15,6 %

Gef.: C = 80,22 % ; H = 4,22 % ; N = 15,5 %

6-Amidino-2-(4-amidinostyryl)-indol-dihydrochlorid (14b)

1,2 g des Dinitrils (14a) werden in 100 ml Chloroform suspendiert, mit 2,5 ml absolutem Alkohol versetzt, mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt und gut verschlossen 4 Wochen geschüttelt. Der nach dieser Zeit gebildete, grünbraune Imidoester wird über einem Hartfilter abgenutscht. Beim Nachwaschen mit wasserfreiem Äther hellt er sich auf, und man erhält 1,1 g gelbgrünes Produkt, das klar in Wasser löslich ist und im IR keine Nitrilbande mehr aufweist.

Aus der mit Äther verdünnten Mutterlauge läßt sich noch 0,4 g dunkelgrüne Substanz isolieren, die sich aber zur Weiterverarbeitung nicht eignet.

Der Imidoester wird in 50 ml absolutem, mit Ammoniak gesättigtem Alkohol gelöst und erneut 10 Tage geschüttelt. Das ausgefallene, gelbbraune Diamidin wird abgenutscht, mit Äther nachgewaschen, mit 2n HCl angeeignet, erneut abgenutscht und i. Vak. über KOH getrocknet. Man erhält 1,3 g (77 % d. Th.) dunkelbraunes Dihydrochlorid (14b).

$C_{18}H_{19}Cl_2N$ (376, 29)

8,8 mg Substanz 0,48 ml 0,1 N $AgNO_3$

Ber.: Cl = 18,84 %; Gef.: Cl = 18,82 %

Rf: (Isopropanol 60, Eisessig 20, Wasser 20) ~ 0,7 - gelbgrüne Fluoreszenz.

2.5. 6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)

6-Cyano-2-(4-cyano-2-nitrostyryl)-indol (15)

a) Ohne Isolierung des Phosphonats (5g)

5,8 g (0,02 mol) des Jodids (5f) werden in 35 ml Toluol suspendiert, mit 3,3 g (0,02 mol) Triäthylphosphit versetzt und 1 Stunde unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen bringt man das ausgefallene Phosphonat (5g) durch Zusatz von 15 ml frisch destilliertem, wasserfreiem DMF wieder in Lösung, versetzt unter Stickstoffbegasung mit ca. 1,5 g festem Natriummethylat, bis die auftretende, dunkelvioletten Färbung bestehen bleibt, gibt weitere 3 g $NaOCH_3$ zu und kühlt nach 10 Minuten unter Rühren im Eisbad auf 0°C ab.

Dieser Ansatz wird mit der klaren Lösung von 3,4 g (0,02 mol) des Indolaldehyds (13) in 50 ml DMF versetzt, noch 10 Minuten im Eisbad

belassen und bis zum Erwärmen auf Zimmertemperatur unter Stickstoff gerührt.

Beim Einrühren in 400 ml Wasser fällt ein hellbraunes Produkt aus, welches einen großen Teil des Toluols umschließt. Nach dem Abnutschen wird mit Wasser neutral gewaschen und durch Nachspülen mit 50 ml Methanol das Toluol entfernt.

Der hellorangefarbene Rückstand wird in 100 ml Methanol suspendiert, 1 Stunde gerührt und erneut abgenutscht. Die Ausbeute beträgt 4 g (63,6 % d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. $307-308^{\circ}\text{C}$ (Zers.). Aus Aceton oder Acetonitril umgelöst erhöht er sich auf $312-313^{\circ}\text{C}$ nach Sintern ab 310°C . Das Chromatogramm weist einen gelben Flecken mit dem Rf-Wert $\sim 0,46$ auf, der sich mit Ehrlich's Reagenz fahlblau verfärbt. Die Verbindung zeigt in Substanz eine kräftige, orangefarbene Fluoreszenz - in Lösung fluoresziert sie nicht.

IR: (NH) 3450 cm^{-1} ; (C $\dot{\text{N}}$) 2220 cm^{-1} ; (C=C) 1600 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (314, 31)

Das Massenspektrum hat einen Molekülpeak m/e von 314.

b) Mit isoliertem Phosphonat (5g)

3 g (0,01 mol) des Phosphonats (5g) und 1,7 g (0,01 mol) des Indolaldehyds (13) werden zusammen unter gelindem Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst, gegebenenfalls filtriert und unter Stickstoffbegasung mit einer ca. 10 %igen Natriummethylatlösung bis zur bleibenden, schwach alkalischen Reaktion versetzt.

Nach einstündigem Rühren sammelt man den orangefarbenen Niederschlag auf einer Nutsche, wäscht mit Wasser und Methanol alkalifrei und trocknet an der Luft. Das sehr stark elektrostatisch aufgeladene Rohprodukt

schmilzt bei $316-317^{\circ}\text{C}$ unter Schwarzfärbung und Zersetzung; die Ausbeute beträgt 1,7 g (54 % d. Th.).

Eine aus Acetonitril umgelöste Probe ergibt hellrote Kristallnadeln vom Schmp. $319-319,5^{\circ}\text{C}$ nach Sintern ab 310°C (Schwarzfärbung und Zersetzung).

Das Produkt ist nach DC und IR identisch mit dem aus dem Ansatz a) gewonnenen.

2,090 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff. Gef. Molmasse: 312

6,6'-Dicyano-2,2'-biindol (16)

9,4 g (0,03 mol) des Indols (15) werden in 150 ml Triäthylphosphit suspendiert und 16 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen nutsch man vom gelborangefarbenen Bodensatz ab. Das überschüssige Phosphit der Mutterlauge läßt sich i. Vak. am Rotationsverdampfer abziehen. Dann destilliert man etwa 9/10 des gebildeten Triäthylphosphats durch eine Vakuumdestillation ab.

Der erkaltete Rückstand wird mit 50 ml Methanol versetzt und 2 Stunden in ein Eisbad gestellt. Das dabei ausfallende, hellgelbe Produkt ist unreiner als der zuvor abfiltrierte Bodensatz, läßt sich aber durch Auflösen in wenig DMF und Ausfällen mit Methanol reinigen. Die Gesamtausbeute beträgt 6,2 g (73 % d. Th.), der Schmelzpunkt der Substanz liegt über 380°C .

Rf-Wert ~ 0,32, blauviolette Fluoreszenz, mit Ehrlich's Reagenz fahlblau.

IR: (NH) 3500 cm^{-1} ; (CN) 2210 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (282,31)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 282.

2,408 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff. Gef. Molmasse: 280

Ber.: N = 19,85 %

Gef.: N = 19,95 %

2, 6. trans-1, 2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26)4-Cyano-2-nitrozimtsäureäthylester (17)

1,76 g (0,01 mol) des Aldehyds (5d) werden mit 3,8 g (0,011 mol) Carboäthoximethylen-triphenylphosphoran ⁵⁷⁾ gemischt und in 30 ml Xylol 12 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt.

Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel i. Vak. vollständig abgezogen. Die zurückbleibende, durchkristallisierende Masse chromatographiert man an einer Kieselgelsäule (Durchm. 4 cm, Länge 10 cm) mit Äther, bis nach DC das Triphenylphosphinoxid im Eluat erscheint. Beim Verdampfen des Äthers verbleibt ein hellgelber Rückstand, der aus Alkohol umgelöst wird.

Die Ausbeute beträgt 1,9 g (77,5 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 111-113°C.

Rf-Wert ~ 0,45 ; Entfärbung von KMnO_4 -Lösung.

IR : (CN) 2220 cm^{-1} ; (COOR) 1700 cm^{-1} ; (NO_2) 1520 und 1350 cm^{-1} ; (C=C 'trans') 980 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (246,22)

2,325 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 244,8

4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18)

3,5 g (0,02 mol) des Aldehyds (5d) und 6,1 g (0,02 mol) Formyl-methylen-triphenylphosphoran ⁵³⁾ werden in 200 ml Benzol suspendiert und unter Stickstoff 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune, klare Lösung wird i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Den graubraunen Rückstand suspendiert man in 100 ml Alkohol, rührt 1 Stunde, nutsch ab und trocknet an der Luft. Dadurch läßt sich das Triphenylphosphinoxid, die in einer Nebenreaktion entstandene Verbindung (22) und nicht umgesetztes

Ausgangsprodukt vollständig entfernen.

Den jetzt hellgrauen Rückstand (ca. 80 % d.Th.) chromatographiert man mit Chloroform an einer kurzen Kieselgelsäule. Das beim Einengen anfallende, hellgelbe Produkt löst man aus wenig Acetonitril um und erhält farblose, stumpf aussehende Kristallnadeln vom Schmp. 163,5 - 165°C.

Die Ausbeute beträgt 2,7 - 2,85 g (67,5 - 70 % d.Th.).

Das Chromatogramm zeigt einen Fleck mit dem Rf-Wert ~ 0,5 , der ein orangefarbenes Dinitrophenylhydrazon bildet und saure Kaliumpermanganatlösung entfärbt:

IR: (CN) 2220 cm^{-1} ; (CHO) 1660 cm^{-1} ; (NO_2) 1520 und 1340 cm^{-1} ;
(C=C 'trans') 975 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (202,17)

1,471 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 201,5

4-Cyano-2-nitrozimtalkohol (19)

2 g (0,01 mol) des Zimtaldehyds (18) werden in einer Mischung aus 180 ml Acetonitril und 100 ml Methanol gelöst und im Eisbad unter 5°C abgekühlt. Zu der klaren Lösung gibt man eine Lösung von 0,23 g (0,006 mol) Natriumborhydrid in 30 ml Äthanol. Der Fortgang der Reduktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt; bereits nach einer Minute ist kein Aldehyd - durch Hydrazonbildung - mehr nachweisbar. Durch vorsichtige Zugabe von eisgekühlter 2n H_2SO_4 wird der Überschuss an Reduktionsmittel sofort zersetzt und bis pH 4 angesäuert.

Man dampft i. Vak. bis zur Trockne ein, nimmt in 60 ml Chloroform auf, wäscht nacheinander mit 2n Sodalösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel erneut ab. Man erhält 2,1 g Rohprodukt, welches für die folgende Umsetzung rein genug ist.

An einer Kieselgelsäule mit Chloroform eluiert, lassen sich 1,8 g (89 % d.Th.) (19) wiedergewinnen. Eine aus Benzol umgelöste Probe ergibt eine

farblose Substanz vom Schmelzpunkt 122-124°C.

Der Rf-Wert beträgt ~ 0,26, der Fleck entfärbt Kaliumpermanganatlösung und wird nach dem Besprühen mit Vanillin/Schwefelsäure beim Erwärmen fahlblau.

IR: (OH) 3400 und 1090 cm^{-1} ; (CN) 2230 cm^{-1} ; (C=C) 1610 cm^{-1} ('trans') 960 cm^{-1} ; (NO_2) 1530 und 1350 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (204, 19)

1,400 mg Substanz in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 205,9

4-Cyano-2-nitrocinnamylbromid (20)

2 g (0,01 mol) des Zimtalkohols (19) werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und im Eisbad abgekühlt. Bei einer Temperatur unter 5°C tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 1,1 g (0,04 mol) Phosphortribromid in 25 ml Methylenchlorid zu dem gerührten Ansatz. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 1 Stunde im Eisbad, erwärmt dann auf Zimmertemperatur und verfolgt den Fortgang der Reaktion chromatographisch. Nach etwa 3 Stunden ist kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar.

Der Ansatz wird unter Rühren mit Eisstücken versetzt und mit 2n Soda-lösung neutralisiert. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Trockne eingedampft; dabei fallen 88-90 % Rohprodukt vom Schmp. 127-134°C an.

Chromatographiert man an einer Säule mit Chloroform, so erhält man 1,83 g (70 % d. Th.) (20) vom Schmp. 133,5 - 137°C. Eine aus Äthanol umgelöste Probe ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 136-138°C. Der Rf-Wert beträgt ~ 0,83; der Fleck läßt sich mit KMnO_4 -Lösung entfärben - mit H_2O_2 /Eisessig und konzentrierter Fluoreszein-Na-Lösung erfolgt beim Erwärmen Eosinbildung.

IR: (CN) 2220 cm^{-1} ; (C=C) 1600 cm^{-1} ('trans') 965 cm^{-1} ; (NO₂) 1560 und 1340 cm^{-1} .

C₁₀H₇BrN₂O₂ (267, 09)

2, 205 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 256, 4

4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphoniumbromid (21)

1, 34 g (0, 005 mol) des Bromids (20) werden zusammen mit 1, 31 g (0, 005 mol) Triphenylphosphin in 20 ml Benzol gelöst und 1 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bereits beim Erreichen des Siedepunktes fällt das Salz in hellgelber Form aus. Nach dem Erkalten wird abgenutscht, mit wenig Äther nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Das Produkt schmilzt zwischen $188-189^{\circ}\text{C}$, die Ausbeute ist quantitativ. Die gelben Kristalle werden in wenig Äthanol unter Erwärmen aufgelöst und durch Zusatz von Äther wieder ausgefällt. Man erhält 2, 6 g (98 % d. Th.) fast farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 189° .

C₂₈H₂₂BrN₂O₂P (529, 38)

5-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2, 4-pentadien-1-al (22)

a) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)

0, 88 g (0, 005 mol) des Aldehyds (5d) werden in 100 ml Benzol suspendiert, mit 4, 26 g (0, 014 mol) Formylmethylen-triphenylphosphoran⁵³⁾ versetzt und 4 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit ist im Chromatogramm kein Ausgangsaldehyd (5d) und kein Zimtaldehyd (18) mehr nachweisbar.

Der Ansatz wird im Rotationsverdampfer i. Vak. eingedampft. Den halbfe-

sten Rückstand reibt man mit Äther an, gibt die Suspension auf eine 10 cm lange Säule mit einem Durchmesser von 3,5 cm und eluiert mit Äther, bis laut DC das Triphenylphosphinoxid im Eluat erscheint. Beim Einengen des Eluats erhält man 1,1 g (96,5 % d.Th.) gelborangefarbene Substanz, die für weitere Umsetzungen rein genug ist. Eine aus Alkohol umgelöste Probe von (22) hat einen Schmelzpunkt von 155-160°C nach Sintern ab 151°C.

Rf-Wert ~ 0,45, gelber Fleck, der ein orangefarbenes Hydrazon bildet und Kaliumpermanganatlösung entfärbt.

IR: (CN) 2220 cm⁻¹; (CHO) 1660 cm⁻¹; (C=C) 1600 cm⁻¹ ('trans') 980 cm⁻¹; (NO₂) 1520 und 1330 cm⁻¹.

C₁₂H₈N₂O₃ (228,21)

1,695 mg Substanz in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 217,3

b) Aus 4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18)

2 g (0,01 mol) des Aldehyds (18) werden in 150 ml Benzol suspendiert, mit 3,4 g (0,011 mol) Formylmethylen-triphenylphosphoran⁵³⁾ versetzt und 8 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Das beim Einengen anfallende hellbraune Produkt wird mit Äther an einer Kieselgelsäule chromatographiert und ergibt nach dem Abziehen des Äthers 1,8 g (70 % d.Th.) orangefarbene Substanz. Schmelzpunkt aus Alkohol: 157-161°C nach Sintern ab 155°C.

Die IR-Spektren von a) und b) sind identisch.

1,6-Bis-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3,5-hexatrien (23)

a) Aus 4-Cyano-2-nitrozimtaldehyd (18)

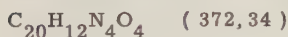
2 g (0,01 mol) des Zimtaldehyds (18) werden unter Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst, abgekühlt und mit dem Phosphoniumsalz (21) versetzt.

Unter Rühren tropft man zu der klaren Lösung bei Raumtemperatur eine ca. 10 %ige Natriummethylatlösung - dabei verfärbt sich die Eintropfstelle dunkelgrün, und der Ansatz trübt sich sofort. Die Zugabe der Methylatlösung wird fortgesetzt, bis die Grünfärbung unterbleibt und die Lösung schwach alkalisch reagiert.

Man rührt noch 1 Stunde, nutscht den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Methanol neutral und trocknet an der Luft. Das orangegelbe Produkt wiegt 2,6 g (70 % d.Th.) und besteht aus zwei Isomeren. Beim Umlösen aus DMF fallen als höher schmelzendes Isomeres leuchtend rote, winzige Kristalle vom Schmelzpunkt 320°C an.

IR: (CN) 2220 cm^{-1} ; (C=C) 1590 cm^{-1} ('trans') 985 cm^{-1} ; (NO_2) 1510 und 1345 cm^{-1} .

Durch Verdünnen der Mutterlauge mit Methanol fällt ein gelbes, unscharf zwischen $280\text{-}295^{\circ}\text{C}$ schmelzendes Produkt, welches sich im IR-Spektrum hauptsächlich durch eine Bande bei 955 cm^{-1} unterscheidet.



Analyse der höher schmelzenden Verbindung:

Ber.: C = 64,52 % ; H = 3,25 % ; N = 15,05 %

Gef.: C = 64,01 % ; H = 3,08 % ; N = 14,87 %

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd (5d)

3,5 g (0,02 mol) des Aldehyds (5d) und 6,5 g (0,01 mol) 2-Buten-1,4-bis-(triphenylphosphoniumchlorid)¹⁰⁷⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer etwa 10 %igen Natriummethylatlösung versetzt, bis sich der Ansatz nicht mehr verfärbt und andauernd leicht alkalisch reagiert.

Der sich bildende Niederschlag wird nach einstündigem Rühren abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, mit Aceton nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Aus DMF umgelöst erhält man 0,3 g (8 % d.Th.) rote Kri-

stallnadeln vom Schmp. $318-320^{\circ}\text{C}$, die auch im Mischschmelzpunkt mit dem höher schmelzenden Isomeren von a) übereinstimmen.

c) Aus Maleindialdehyd

28,8 g (0,1 mol) (5f) werden in 150 ml Toluol mit 17,4 g (0,105 mol) Triäthylphosphit versetzt und 1 1/2 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 50 ml wasserfreies DMF zu und versetzt unter Rühren und N_2 -Begasung spatelspitzenweise solange mit festem Natriummethylat, bis die dabei auftretende tiefviolette Färbung mindestens 10 Minuten bestehen bleibt, gibt dann weitere 11 g NaOCH_3 zu und rührt 30 Minuten bei 20°C .

Der Ansatz wird darauf im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 4,2 g (0,05 mol) frisch destilliertem, in 30 ml reinem DMF gelöstem Maleindialdehyd ⁵²⁾ versetzt. Man rührt noch 10 min bei 0° , entfernt das Eisbad und läßt auf Zimmertemperatur erwärmen.

Anschließend wird die Begasung entfernt und der Ansatz in 200 ml Wasser eingerührt. Der entstehende Niederschlag (12 % d. Th.) wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, in 50 ml Methanol suspendiert, erneut abgetrennt und an der Luft getrocknet.

Das orangefarbene Produkt schmilzt bei $306-307^{\circ}\text{C}$; aus DMF mit wenig Kohle umgelöst erhöht sich der Schmp. nicht. Löst man die Substanz in heißem DMSO, erhält man eine klare, dunkelbraune Lösung, aus der sich beim Abkühlen 2,1 g (5,6 % d. Th.) des Hexatriens (23) in feinen, leuchtend roten Kristallnadeln vom Schmp. $315-316^{\circ}\text{C}$ abscheiden.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 372 (MG : 372,34).

d) Aus 5-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2,4-pentadien-1-al (22)

0,3 g (0,001 mol) des Phosphonats (5g) werden in 10 ml Methanol gelöst und unter Stickstoff mit 0,06 g Natriummethylat versetzt, wobei eine klare, zartviolette Lösung entsteht. 0,23 g (0,001 mol) des Alde-

hyds (22) löst man unter Erwärmen in 10 ml Methanol und läßt unter Rühren erkalten. Die entstehende Suspension gibt man zu der Lösung des Phosphonatcarbanions und rührt 15 Stunden unter Stickstoff.

Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht, mit kaltem Methanol neutral gewaschen und getrocknet. Aus DMSO in der unter c) beschriebenen Weise umgelöst, erhält man 45 mg feine, rote Kristalle vom Schmelzpunkt 315°C .

3-(6-Cyano-2-indolyl)-acrolein (24)

5,1 g (0,03 mol) 6-Cyano-2-formylindol (13) werden zusammen mit 10 g (0,033 mol) Formylmethylen-triphenylphosphoran⁵³⁾ in 250 ml Benzol suspendiert und 9 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Der tiefrote, hochviskose Rückstand wird mit 100 ml Äther versetzt und über Nacht stehengelassen.

Das durchkristallisierte Produkt besteht aus einem Gemisch des gewünschten Aldehyds (24) mit Triphenylphosphinoxid. Zur Abtrennung des Phosphinoxids wird das Gemisch auf 2 Kieselgelsäulen (20 x 3,5 cm) gegeben und mit Äther eluiert, bis das Ph_3PO im Eluat erscheint, welches sich im DC beim Besprühen mit Fluorescein-Natrium-Lösung durch Fluoreszenzlöschung noch im frischen, feuchten Zustand beim Rf-Wert von $\sim 0,1$ zu erkennen gibt. Die vereinigten Äthereluat werden auf etwa 100 ml eingengt und bleiben zur Kristallisation über Nacht stehen.

Das ausgefallene gelbe Produkt wird abgenutscht und an der Luft getrocknet. Man erhält 5 g (86,7 % d. Th.) Aldehyd (24) vom Schmelzpunkt $198-200^{\circ}\text{C}$. Im Chromatogramm (Benzol/Aceton 8+2) zeigt sich ein gelber Fleck mit einem Rf $\sim 0,44$, der sowohl ein orangefarbenes Hydrazon bildet als auch mit Ehrlich's Reagenz beim Erwärmen blau wird.

IR : (NH) 3500 cm^{-1} ; (CN) 2220 cm^{-1} ; (CHO) 1670 cm^{-1} ;
(C=C) 1620 cm^{-1} ('trans') 970 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (196, 2)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 196.

1.479 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 187,4

1-(6-Cyano-2-indolyl)-4-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3-butadien (25)

a) Aus 4-Cyano-2-nitrocinnamyl-triphenylphosphoniumbromid (21)

2,65 g (0,005 mol) des Phosphoniumsalzes (21) und 0,85 g (0,005 mol) 6-Cyano-2-formylindol (13) werden unter leichtem Erwärmen in 50 ml Methanol gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die klare, gelbe Lösung versetzt man tropfenweise mit einer etwa 10 %igen Natriummethylatlösung. Der Ansatz verfärbt sich sofort dunkelgrün, hellt sich aber schnell wieder auf. Man setzt solange NaOCH_3 -Lösung zu, bis die Grünfärbung ausbleibt und der Ansatz schwach alkalisch reagiert; anschließend wird noch ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Das ausgefallene, ziegelrote Produkt (25) nutschts man ab, wäscht mit Alkohol, Wasser und erneut mit Alkohol nach und trocknet nach sorgfältiger Zerkleinerung des Filterkuchens i. Vak.. Das Rohprodukt kann in einer Reibschale vorsichtig zerkleinert werden, läßt sich aber sehr stark elektrisch auf; es ist für weitere Umsetzungen rein genug. Die Ausbeute beträgt 0,95 g (55,7 % d. Th.) bei einem Schmelzpunkt von $228-230^\circ\text{C}$.

IR : (NH) 3500 cm^{-1} ; (CN) 2200 cm^{-1} ; (Ar-C=C-) 1575 cm^{-1} ;
(NO_2) 1510 und 1340 cm^{-1} ; (C=C 'trans') 975 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (340, 34)

2,579 mg Substanz in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 343,8

b) Aus 3-(6-Cyano-2-indolyl)-acrolein (24)

2,9 g (0,01 mol) des Jodids (5f) werden in 20 ml Toluol suspendiert, mit 1,65 g (0,01 mol) Triäthylphosphit versetzt und 1 1/2 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 7,5 ml frisch destilliertem DMF, gibt zu der klaren, hellbraunen Lösung anteilweise Natriummethylat, bis der Ansatz violett bleibt, setzt weitere 1,5 g NaOCH_3 zu und gibt unter weiterer Begasung 1,96 g (0,01 mol) (24), in 35 ml DMF gelöst, unter Rühren hinzu; dabei läßt sich eine leichte exotherme Reaktion beobachten.

Nach siebenstündigem Rühren gießt man den Ansatz in 200 ml Wasser. Es bildet sich ein tiefrotes, halbfestes Produkt, welches über Nacht gerührt wird. Der klebrige Niederschlag wird auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser neutral gewaschen, in 100 ml Methanol suspendiert und nach einstündigem Rühren erneut abgenutscht. Man erhält 1,2 g (35,3 % d.Th.) körniges, festes, paprikafarbenes, bei $225-230^\circ\text{C}$ schmelzendes Produkt, welches laut DC hauptsächlich aus zwei isomeren Dienen besteht.

Rf-Werte $\sim 0,45$ (gelber Fleck, Hauptisomeres) und $\sim 0,5$. Beide Flecken lassen sich mit Ehrlich's Reagenz fahlblau anfärben.

1,2-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-äthylen (26)

- a) Aus 1-(6-Cyano-2-indolyl)-4-(4-cyano-2-nitrophenyl)-
1,3-butadien (25)

5,1 g (0,015 mol) des Indols (25) werden in 100 ml Triäthylphosphit suspendiert und 15 - 16 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Von der entstandenen klaren, roten Lösung zieht man das überschüssige Phosphit i. Vak. am Rotationsverdampfer im siedenden Wasserbad ab.

Der Rückstand wird nach dem Abkühlen mit 100 ml Methanol versetzt und 2 Stunden im Eisbad abgekühlt. Das ausfallende, orangefarbene Produkt nutschts man ab, wäscht mit Methanol nach und trocknet an der Luft. Man erhält 1,6 g Rohprodukt, das aus wenig DMF umgelöst wird und 1,2 g (26 % d. Th.) grobe, nach dem Trocknen orangefarbene Kristalle vom Schmp. über 360°C (Schwarzfärbung und Zersetzung) ergibt.

Durch Abdestillieren von etwa 9/10 des entstandenen Triäthylphosphats aus der Mutterlauge und erneutem Verdünnen des verbleibenden, zähflüssigen Rückstandes mit Methanol erhält man 0,8 g weiteres, wesentlich unreineres Produkt.

IR : (NH) 3300 cm⁻¹ ; (CN) 2220 cm⁻¹ ; (C=C) 1600 cm⁻¹.

C₂₀H₁₂N₄ (308,35)

Ber. : C = 77,9 % ; H = 3,92 % ; N = 18,17 %

Gef. : C = 77,87 % ; H = 3,96 % ; N = 18,04 %

Nach mehrstündigem Kochen einer Suspension in Toluol mit einer Spur Jod erhält man das reine trans-Produkt (C=C -'trans' 960).

b) Aus 1,6-Bis-(4-cyano-2-nitrophenyl)-1,3,5-hexatrien (23)

7,5 g (0,02 mol) des Hexatriens (23) werden in 400 ml Triäthylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Zu dieser Zeit ist eine klare, dunkelrote Lösung entstanden, aus der auch beim Abkühlen im Eisbad kein Produkt ausfällt. Das überschüssige Phosphit wird am Rotationsverdampfer i. Vak. im siedenden Wasserbad abgezogen, die klare Lösung mit 150 ml Methanol versetzt und 2 Stunden im Eisbad gekühlt.

Den gebildeten ockerfarbenen Niederschlag nutschts man ab, wäscht mit Methanol gründlich nach und trocknet an der Luft. Man erhält 1,88 g Rohprodukt. Aus DMF umgelöst resultieren gelbe, durchscheinende, grobe Kristalle, die beim Nachwaschen mit Methanol oder beim Trocknen blind werden und die Farbe nach hellorange vertiefen. Das Produkt leuchtet in Substanz im UV grell orange. Die Ausbeute an umgelöstem Produkt (26) beträgt 1,25 g (20 % d. Th.) bei einem Schmelzpunkt von 359-360°C nach Sintern ab 355°C (Zers.). Rf-Wert ~ 0,24 - hellblaue Fluoreszenz.

Aus dem Filtrat wird das gesamte Methanol im Rotationsverdampfer wieder abgezogen. In einer Vakuumdestillationsapparatur destilliert man unter 20 Torr bei einer Luftbadtemperatur von 130-150°C 9/10 der theoretischen Triäthylphosphatmenge vorsichtig ab.

Das DC des tiefroten, flüssigen Rückstandes weist eine Skala von mehr als 11 verschiedenen fluoreszierenden Flecken auf. Durch Zusatz von Äther läßt sich daraus in geringer Menge weiteres Produkt (26) gewinnen.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 308. (MG : 308,35).

2.7. 1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28)1,4-Bis-(4-cyano-2-nitrostyryl)-benzol (27)

a) Aus 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1)

6,6 g (0,04 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril (1) und 2,6 g (0,02 mol) Terephthaldialdehyd werden in einer Reibschale gründlich miteinander verrieben, in einen 100 ml Dreihalskolben überführt und bei möglichst niedrigen Temperaturen unter Verwendung eines Luftbades zusammen geschmolzen. In die klare Schmelze gibt man vorsichtig 3 ml Piperidin und erhitzt bei 105-110°C Innentemperatur unter Rückfluß.

Der Ansatz verfärbt sich von gelb nach hellrot und beginnt nach etwa 10 Minuten fest zu werden. Hat er sich völlig verfestigt, setzt man weitere 3 ml Piperidin zu und erhitzt noch 2 Stunden.

Nach dem Abkühlen gibt man 50 ml Methanol zu, kocht kurz auf und nutschts nach dem Abkühlen ab. Der Rückstand wird mit 50 ml Aceton digeriert, erneut abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Der orange-farbene Rückstand wird an der Luft getrocknet und aus DMSO (2 g in 50 ml) ohne Filtration umgelöst.

Die ausfallenden feinen, filzigen, hellroten Kristallnadeln von (27) werden nach dem Erkalten abgenutscht, mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7,3 - 8,1 g (43-48 % d. Th.); Schmp. 367-368°C.

Das abgenutschte Aceton enthält eine hellgelbe Substanz vom Schmelzpunkt 176-178°C, die als nur halbseitig umgesetztes Reaktionsprodukt aufzufassen ist.

IR von (27): (CN) 2220 cm⁻¹; (C=C) 1600 cm⁻¹ ('trans' 965 cm⁻¹; (NO₂) 1520 und 1340 cm⁻¹.

IR des Nebenproduktes: zusätzlich (CHO) 1595 cm⁻¹.

C₂₄H₁₄N₄O₄ (422,40)

Das Massenspektrum von (27) zeigt einen Molekülpeak m/e von 422.

b) Aus 4-Cyano-2-nitrobenzyl-diäthylphosphonat (5g)

5,76 g (0,02 mol) des Jodids (5f) werden zusammen mit 3,3 g (0,02 mol) Triäthylphosphit in 30 ml Toluol 1 Stunde unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende (5g) wird durch Zusatz von 10 ml trockenem DMF wieder in Lösung gebracht. Alle weiteren Operationen werden unter Stickstoffbegasung durchgeführt.

Man setzt in kleinen Anteilen festes Natriummethylat zu, bis die auftretende Färbung bestehen bleibt, fügt weitere 2 g NaOCH_3 hinzu und kühlt nach zehnminütigem Rühren im Eisbad auf 0°C ab. Zu dieser Suspension gibt man eine Lösung von 1,34 g (0,01 mol) Terephthaldialdehyd in 10 ml DMF. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur erwärmt.

Nach einstündigem Rühren nutsch man das ausgefallene Produkt ab, suspendiert, um halbseitig umgesetztes Produkt zu entfernen, in Aceton, nutscht erneut ab und wäscht mit Methanol nach, bis dies farblos durchläuft. Es bleiben 3 g (35 % d. Th.) eines braungelb gefärbten, bei $328\text{--}335^\circ\text{C}$ schmelzenden Produktes. Aus DMSO umgelöst erhält man hell-orangefarbene, winzige Nadeln vom Schmp. $366\text{--}367^\circ\text{C}$.

1,4-Bis-(6-cyano-2-indolyl)-benzol (28)

3,4 g (0,02 mol) der Dinitroverbindung (27) werden in 400 ml Triäthylphosphit suspendiert und 15 bis 16 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten nutsch man das ockerfarbene Produkt ab, wäscht mit Methanol gründlich nach und trocknet an der Luft. Vom klaren Filtrat zieht man das überschüssige Triäthylphosphit am Rotationsverdampfer ab. In einer Vakuumdestillation entfernt man ca. 9/10 der theoretischen Phosphatmenge, verdünnt nach dem Erkalten mit 100 ml Methanol und stellt 2 Stunden in ein Eisbad ein.

Das dabei ausfallende hellgelbe Rohprodukt ist laut DC unreiner als das direkt gewonnene und wird getrennt aufgearbeitet. Zur Reinigung löst man 4 g Produkt aus 100 ml DMF unter Kohlezusatz um und erhält ein hellgelbes, feinverteiltes (28) mit einem Schmelzpunkt von über 390°C . Die Ausbeute beträgt nach dem Umlösen 3,6 g (51 % d. Th.).

Rf-Wert $\sim 0,18$ - blauviolette Fluoreszenz.

IR: (NH) 3550 cm^{-1} ; (CN) 2210 cm^{-1} ; (Ar) $1610, 1570, 1480\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (358,41)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 358.

3,070 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff.

Gef. Molmasse: 345.

Für die Analyse wird das Produkt in sehr wenig Hexamethylphosphorsäure-triamid gelöst und mit Methanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Die erhitzte, klare Lösung bleibt zur Kristallisation über Nacht stehen. Die abgenutzten Kristalle zeigen im DC nur einen Fleck, ergeben aber bei der Analyse zu niedrige Werte für Kohlenstoff. Erst beim Verbrennen mit Vanadium(V)-oxid erhöhen sie sich deutlich.

Ber. : C = 80,43 % ; H = 3,94 % ; N = 15,63 %

Gef. : C = 79,87 % ; H = 3,97 % ; N = 15,74 %

2. 8. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (32)

4-Methylmerkaptophenylmerkaptan (29) ^{72, 73)}

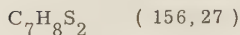
58 g (0,5 mol) Chlorsulfonsäure werden unter 5°C tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 12,4 g (0,1 mol) Thioanisol in 50 ml Chloroform gegeben. Nach beendeter Zugabe rührt man den Ansatz bis zur Erwärmung auf Raumtemperatur und bis zur Beendigung der Gasentwicklung.

Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig auf Eis gegossen, die Chloroformphase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit insgesamt 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Es verbleiben 15 g (67 % d. Th.) hochviskoses, gelbbraunes Öl, das bei der Aufbewahrung im Kühlschrank fest wird. Dieses Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung zur Reduktion eingesetzt werden. Eine aus Ligroin-Benzol (1+1) umgelöste Probe hat einen Schmelzpunkt von 43-45°C (Lit. : 42-43°C ⁷²⁾); Rf-Wert ~ 0,69.

In einem 250 ml Einhalskolben mit aufgesetztem langen Liebigkühler werden 60 ml Eisessig, 8 g roter Phosphor und 0,75 g Jod unter Rühren zum Sieden erhitzt. Diesem Reaktionsgemisch setzt man portionsweise 22,3 g (0,1 mol) des 4-Methylmerkaptobenzolsulfochlorid durch den Kühler zu. Nach den ersten Anteilen wartet man das Anspringen der Reaktion ab und entfernt dann die Heizquelle. Die restlichen Anteile werden in der Form zugegeben, daß das Gemisch immer weiter siedet, jedoch keine Joddämpfe durch den Kühler entweichen. Nach beendeter Zugabe erhitzt man noch 3 Stunden am Rückfluß, versetzt nach dem Abkühlen vorsichtig mit 50 ml Wasser und kocht den Ansatz erneut eine Stunde.

Das gebildete Merkaptan läßt sich in einer Wasserdampfdestillation abtrennen. Aus dem Destillat wird das Produkt durch Ausschütteln mit etwa 300 ml Äther isoliert und durch anschließende Vakuumdestillation ge-

reinigt. Man erhält 12 g (77 % d.Th.) farbloses Öl vom Siedepunkt 247°C (Lit. : $\text{Kp}_{3\text{ mm}}$ $116-117^{\circ}\text{C}$). Identifiziert wurde das Öl als Thiohydrochinondimethyläther; Schmp. Lit.⁹⁹⁾: 85°C - gef. : $83-84^{\circ}\text{C}$ aus Methanol.



Phenyl-4-methylmerkaptophenacyl-sulfid (30a)

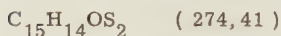
4,9 g (0,02 mol) 4-Methylmerkaptο-ω-bromacetophenon⁹⁷⁾ werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst; 2,2 g (0,02 mol) Thiophenol werden mit 1,2 g Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol ebenfalls warm gelöst und filtriert. Beide Lösungen läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, gibt sie zusammen und stellt sofort in ein Eis-Kochsalz-Bad.

Nach Einsetzen der Kristallisation läßt man zwei Stunden im Kältebad rühren, sammelt die farblosen Kristallfitter, wäscht mit Wasser alkali-frei und trocknet i. Vak.

Die Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer bei $25-30^{\circ}\text{C}$ auf das halbe Volumen eingeengt und das Produkt erneut in der Kälte ausgefällt. Man erhält so 4,5 g farblose, seidige Kristallblättchen, deren Schmelzpunkt ohne Umkristallisieren bei $49-50^{\circ}\text{C}$ liegt. Durch Verdünnen der Mutterlauge mit 100 ml Wasser in der Kälte lassen sich weitere 0,9 g Substanz vom Schmelzpunkt $45-46^{\circ}\text{C}$ gewinnen. Aus Ligroin umgelöst erhält man 5,2 g (95 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $53-54^{\circ}\text{C}$.

Das Chromatogramm zeigt beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung und anschließendem Erwärmen einen gelben Flecken ($R_f \sim 0,70$).

IR : (C=O) 1680 cm^{-1} ; (5H) 745 cm^{-1} ; (C-S) 1089 cm^{-1} .



1,753 mg Substanz in 1 ml Aceton.

Gef. Molmasse: 265,6

Phenyl-4-methylsulfonylphenacyl-sulfid (30b)

8,3 g (0,03 mol) 4-Methylsulfonyl- ω -bromacetophenon ⁹⁸⁾ werden unter Erwärmen in 200 ml Methanol gelöst. 3,3 g (0,03 mol) Thiophenol löst man ebenfalls warm mit 1,75 g Kaliumhydroxid in 60 ml Methanol auf, filtriert und läßt beide Lösungen auf Raumtemperatur abkühlen. Nach dem Zusammengeben wird der Ansatz zwei Stunden in einem Kältebad gerührt.

Die ausgefallenen gelb bis rosa gefärbten Kristalle nutschts man ab, wäscht gründlich mit Wasser nach und trocknet i. Vak. Durch vorsichtiges Einengen der Mutterlauge auf das halbe Volumen läßt sich weiteres Produkt gewinnen. Die Gesamtausbeute beträgt 8,2 g (90 % d. Th.) aus Alkohol farblos kristallisierende Substanz vom Schmp. 126-128°C. Das DC bildet ein gelbes Hydrazon vom Rf ~ 0,34.

IR: (C=O) 1680 cm⁻¹; (SO₂) 1300, 1150 cm⁻¹; (5H) 765 cm⁻¹.

C₁₅H₁₄O₃S₂ (306,41)

2,128 mg Substanz gelöst in 1 ml Aceton. Gef. Molmasse: 297,6

4-Methylmerkaptophenyl-phenacylsulfid (30c)

2 g (0,01 mol) ω -Bromacetophenon ¹⁰⁰⁾ werden unter Erwärmen in 40 ml Methanol gelöst und auf Zimmertemperatur abgekühlt. Hierzu gibt man unter Rühren eine im Eisbad gekühlte Lösung von 1,56 g (0,01 mol) 4-Methylmerkaptophenyl-merkaptan (29) und 0,7 g Kaliumhydroxid in 40 ml Methanol. Zum Ausfällen des Thioäthers wird nach halbstündigem Rühren im Eisbad mit 150 ml Wasser verdünnt und das sich absetzende Öl mit insgesamt 100 ml Chloroform extrahiert.

Man trocknet die vereinigten Ausschüttelungen über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das verbleibende gelbe Öl kristallisiert

nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank zu einer hellgelben, amorph erscheinenden Masse von einem Schmelzpunkt unter 30°C in einer Ausbeute von 2,4 g (88 % d. Th.). Im Chromatogramm, $R_f \sim 0,68$, bildet sich ein gelbes Hydrazon.

IR: (C=O) 1680 cm^{-1} ; (5H) 750 cm^{-1} ; (C-S) 1089 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}_2$ (274,41)

(4-Methylmerkaptophenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30d)

7,05 g (0,03 mol) 4-Methylmerkaptο-ω-bromacetophenon⁹⁷⁾ werden unter leichtem Erwärmen in 120 ml Methanol gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die klare Lösung wird in ein Kältebad eingestellt und sofort unter Rühren mit einer im Eisbad abgekühlten Lösung von 4,7 g (0,03 mol) 4-Methylmerkaptophenyl-merkaptan (29) und 2 g KOH in 120 ml Methanol versetzt. Zur vollständigen Kristallisation des fast sofort ausfallenden Thioäthers läßt man den Ansatz noch 2-3 Stunden unter Rühren im Kältebad stehen.

Die rötliche Mutterlauge wird noch in der Kälte abgenutscht; den Rückstand wäscht man mit Wasser neutral und trocknet ihn i. Vak. Man erhält 6,5 g (67,5 % d. Th.) Rohprodukt, das zwischen 81 und 84°C schmilzt und für weitere Umsetzungen rein genug ist. Aus Ligroin umgelöst erhält man durchscheinende, perlmuttartig aussehende Kristallblättchen vom Schmp. $84-85^{\circ}\text{C}$. R_f -Wert $\sim 0,69$; die Substanz gibt ein gelbes Hydrazon.

IR: (C=O) 1675 cm^{-1} ; (C-S) 1089 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OS}_3$ (320,5)

2,98 mg Substanz in 1 ml Chloroform. Gef. Molmasse: 317

Ber.: C = 59,97 %

H = 5,03 %

Gef.: C = 59,71 %

H = 4,85 %

(4-Methylsulfonylphenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30e)

1,23 g (0,005 mol) 4-Methylmerkaptο-ω-bromacetophenon⁹⁷⁾ werden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Methanol gelöst. Die klare, hellgelbe Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, in ein Eisbad eingestellt und sofort unter Rühren mit einer ebenfalls im Eisbad abgekühlten Lösung von 0,94 g (0,005 mol) 4-Methylsulfonylphenylmerkaptan^{72, 101)} und 0,3 g KOH in 20 ml Methanol versetzt.

Zur vollständigen Kristallisation des spontan ausfallenden Thioäthers läßt man den Ansatz unter Rühren ca. 2 Stunden im Eisbad, saugt anschließend die gelbliche Mutterlauge ab, wäscht den Rückstand gut mit Wasser, dann mit wenig eiskaltem Methanol nach und trocknet i. Vak. Man erhält 1,4 g (80 % d. Th.) einer hellgelben, amorph erscheinenden Substanz vom Schmelzpunkt 137-139°C.

Zur Analyse wird die Substanz in Chloroform gelöst und mit Ligroin ausgefällt; die farblosen Kristallflitter schmelzen dann bei 140-141°C. Das Produkt, $R_f \sim 0,49$, bildet ein gelbes Hydrazon.

IR: (C=O) 1675 cm^{-1} ; (SO_2) 1300, 1150 cm^{-1} ; (C-S) 1090 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_3$ (352,5)

Ber.: C = 54,51 %

H = 4,58 %

Gef.: C = 54,21 %

H = 4,50 %

(4-Methylsulfonylphenyl)-(4-methylsulfonylphenacyl)-sulfid (30f)

4 g (0,02 mol) 4-Methylsulfonylphenylmerkaptan¹⁰¹⁾ werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 1,2 g KOH unter leichtem Erwärmen gerührt, bis eine klare, hellbraune Lösung entstanden ist; diese wird im Eisbad abgekühlt. 5,5 g (0,02 mol) 4-Methylsulfonyl-ω-bromacetophenon⁹⁸⁾ werden in 80 ml Methanol heiß gelöst und auf 40-50°C abgekühlt. Die

sich rot färbende Mischung der beiden Lösungen wird 2 Stunden in einem Kältebad gerührt.

Die ausgefallenen, rosa gefärbten, sandigen Kristalle werden noch in der Kälte abgenutscht, in Wasser suspendiert, erneut abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol nachgewaschen und i. Vak. getrocknet.

In Chloroform heiß gelöst und mit Ligroin ausgefällt, hat die Substanz einen Schmp. von 204-205°C. Die Ausbeute beträgt 2,5 g (32,5 % d.Th.). Der Rf-Wert ist ~ 0,10, der Fleck bildet ein gelbes Hydrazon.

IR: (C=O) 1680 cm⁻¹; (SO₂) 1300, 1150 cm⁻¹; (C-S 1100 cm⁻¹).

C₁₆H₁₆O₅S₃ (384,49)

(3-Methylmerkaptophenyl)-(4-methylmerkaptophenacyl)-sulfid (30g)

7,05 g (0,03 mol) 4-Methylmerkaptο-ω-bromacetophenon ⁹⁷⁾ werden unter Erwärmen in 150 ml Methanol gelöst und falls nötig filtriert. Zu dieser auf ca. 40°C abgekühlten Lösung gibt man die im Eisbad gekühlte Lösung von 4,7 g (0,03 mol) 3-Methylmerkaptophenylmerkaptan ⁷⁵⁾ und 2 g KOH in 50 ml Methanol.

Die Mischung wird 2 Stunden im Eisbad gerührt. Man nutscht ab, schlämmt den Filterkuchen in Wasser auf, nutscht erneut ab, wäscht mit wenig Methanol nach und trocknet i. Vak.

Die Ausbeute beträgt 8 g (83,5 % d.Th.) bei einem Schmelzpunkt von 63-64°C (aus Ligroin). Rf-Wert ~ 0,69; die Substanz gibt ein gelb gefärbtes Hydrazon.

IR: (C=O) 1660 cm⁻¹; (C-S) 1090 cm⁻¹.

C₁₆H₁₆OS₃ (320,50)

2-(4-Methylmerkaptophenyl)-benzo [b] thiophen (31a)

Zur Suspension von 2,7 g Aluminiumchlorid in 6 ml Chlorbenzol gibt man unter Rühren eine Lösung von 2,74 g (0,01 mol) (30a) in 6 ml Chlorbenzol. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden auf 80-90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf ca. 50°C rührt man eine Mischung von 3,5 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Eiswasser ein.

Die Chlorbenzolphase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit insgesamt 100 ml Chloroform ausgeschüttelt und anschließend verworfen. Die vereinigten organischen Phasen neutralisiert man durch Waschen mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt i. Vak. bis zur Trockne ein.

Es bleibt ein gelbbraunes, allmählich durchkristallisierendes Öl zurück. Aus wenig Eisessig unter Kohlezusatz umgelöst erhält man gelbbraune Flocken, die nach dem Abnutschen und Trocknen aus Benzol erneut umgelöst werden. Es verbleiben 1,2 g (46 % d.Th.) gelbgraue Kristalle vom Schmelzpunkt 217-219°C. Das Chromatogramm (Fließmittel: Benzol) zeigt 3 fluoreszierende Flecke: blau - Rf ~ 0,9 , gelb - Rf ~ 0,5 und gelbgrün - Rf = 0. Die Auftrennung erfolgt an einer Kieselgelsäule mit Toluol als Elutionsmittel (Durchm. 1 cm, Länge 15 cm).

Nach dem Einengen der gewünschten Fraktion i. Vak. auf ca. 20 ml fallen beim Abkühlen 0,9 g (35 % d.Th.) weiße Kristallflitter mit einem gelblichen Schimmer aus; der Schmelzpunkt hat sich auf 219-220°C erhöht. Die Substanz zeigt im UV eine sattblaue Fluoreszenz, der Rf-Wert der Reinsubstanz beträgt ~ 0,85.

1,75 mg in 1 ml Chloroform.

Gef. Molmasse: 259,2 .

$C_{15}H_{12}S_2$ (256,39)

Ber. : C = 70,27 % H = 4,72 %

Gef. : C = 69,65 % H = 4,54 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 256.

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen (31b)

a) Aus Phenyl-(4-methylsulfonylphenacyl)-sulfid (30b)

Zur Durchführung des Versuches wird Polyphosphorsäure durch vorsichtiges Eintragen von 40 g Phosphorpentoxid in 25 g konzentrierte Phosphorsäure jeweils frisch hergestellt.

In diese auf etwa 100°C abgekühlte Lösung rührt man 5 g des Sulfids (30b) klumpenfrei ein. Anschließend wird unter Rühren 2 Stunden auf 190-200°C erhitzt. Dabei verfärbt sich die anfänglich ockerfarbene Suspension nach dunkelbraun und violett.

Nach dem Abkühlen wird im Eisbad vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert und nach erneutem Erkalten von dem entstandenen braunen Niederschlag abgenutscht. Das getrocknete Rohprodukt wird aus Eisessig unter Kohlezusatz umgelöst; die hellbraunen Kristalle haben einen Schmelzpunkt von 243-245°C. Die Ausbeute beträgt 0,7 g (16 % d. Th.).

Für die Analysen wird noch zweimal aus Benzol umkristallisiert - die kleinen, filzigen, farblosen Kristalle schmelzen dann bei 245,5 - 246,5°C.

Das Chromatogramm zeigt einen blau fluoreszierenden Fleck (Rf ~ 0,42).

IR: (SO₂) 1300, 1140 cm⁻¹; (C-S) 1089 cm⁻¹.

C₁₅H₁₂O₂S₂ (288,39)

Ber.: C = 62,47 % H = 4,19 %

Gef.: C = 62,20 % H = 4,13 %

b) Aus 2-(4-Methylsulfonyl)-benzo [b] thiophen-3-carbonsäure (40a)

1,7 g (0,005 mol) der Thionaphthencarbonsäure (40a) werden in 10 ml Chinolin mit 0,4 g Kupferpulver 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Den Ansatz filtriert man noch heiß in eine Mischung von 10 ml konzentrierter Salzsäure und 50 ml Wasser. Der hellgelbe Niederschlag wird auf einer

Nutsche gesammelt, je einmal mit wenig eiskaltem Methanol, mit 2n HCl, mit Wasser und wieder mit Methanol gewaschen, getrocknet und aus Benzol umgelöst. Man erhält 1,1 g (76 % d. Th.) farbloses Kristallinat vom Schmelzpunkt 245-246°C, das im Mischschmelzpunkt und Rf-Wert mit dem unter a) hergestellten Produkt identisch ist.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 288. (MG 283, 39).

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen-1,1-dioxid (32)

a) Aus 2-(4-Methylmerkaptophenyl)-benzo [b] thiophen (31a)

0,51 g (0,002 mol) des Thionaphthens (31a) werden in 5 ml Eisessig durch Erhitzen gelöst. In die siedende Lösung gibt man tropfenweise 1,4 g 30 %iges Wasserstoffperoxid und erhitzt nach beendeter Zugabe noch 10 Minuten. Man setzt soviel Wasser zu, bis die auftretende Trübung in der Hitze gerade noch verschwindet und läßt erkalten.

Aus der hellgelben, klaren Lösung fallen über Nacht kleine, gelbe Kristallnadeln aus, die auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser neutral gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet werden. Die Ausbeute beträgt 0,45 g (70 % d. Th.) bei einem Schmelzpunkt von 117-119°C (aus Eisessig). Durch nochmaliges Umlösen erhöht er sich auf 220-221°C. Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 320.

b) Aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen (31b)

0,72 g (0,0025 mol) des Thionaphthens (31b) werden in 3 ml Eisessig heiß gelöst. Zu der siedenden Lösung tropft man 0,85 g 30 %iges H₂O₂. Das dabei ausfallende Sulfon geht bei weiterem Erhitzen wieder in Lösung. Die klare, gelbe Lösung wird noch 10-15 Minuten weiter erhitzt, anschließend mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und erkalten lassen.

Das ausgefallene Tetroxid nutschts man ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet i. Vak. über KOH. Durch Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser läßt sich weiteres Produkt gewinnen. Aus Eisessig nochmals umgelöst erhält man 0,63 g (79 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 221,5 - 222,5°C. Im Chromatogramm zeigt sich ein hellblau fluoreszierender Fleck mit dem Rf ~ 0,06.

IR : (SO₂) 1280, 1130 cm⁻¹ (sehr breit)

C₁₅H₁₂O₄S₂ (320,39)

Ber. : C = 56,23 % H = 3,78 %

Gef. : C = 56,34 % H = 3,74 %

2.9. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo [b] thiophen (36)

4-Methylsulfonylbenzylmerkaptan (33)

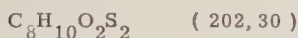
20 g (0,1 mol) 4-Methylsulfonylbenzylchlorid ^{102,120)} werden zusammen mit 8,4 g (0,11 mol) Thioharnstoff in 100 ml Alkohol 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dabei entsteht eine klare Lösung, aus der beim Abkühlen im Eisbad nach einiger Zeit ein farbloses Thiuroniumsalz auskristallisiert (Schmp. 195-197°C).

Dieses wird auf einer Nutsche gesammelt und nach dem Trocknen unter Stickstoffbegasung zersetzt. Hierzu suspendiert man das Salz in 75 ml 2n Natronlauge und kocht 2 Stunden am Rückfluß. Der merkaptanhaltige Stickstoff wird zur Verminderung der Geruchsbelästigung durch eine KMnO₄-Lösung geleitet.

Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch im Eisbad mit Eisstücken und gibt unter Vermeidung jeglicher Erwärmung und unter Rühren

2n HCl zu. Aus der entstehenden Ölsuspension scheiden sich in der Kälte bald farblose, kristalline Flocken ab. Ist das Öl völlig durchkristallisiert, saugt man möglichst schnell scharf ab und trocknet i. Vak. unter Stickstoff. Man erhält 82 % farbloses Rohprodukt vom Schmp. 30-40°C. Aus Methanol umgelöst verbleiben 11,2 g (56 % d. Th.) Substanz vom Schmp. 59-61°C. Rf-Wert: ~ 0,45 .

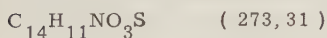
Beim Durchleiten von Luft durch eine methanolische Lösung fällt wohl ein Disulfid vom Schmp. 167-168°C aus.



2-Benzylmerkpto-5-nitrobenzaldehyd (34a)

15 g (0,08 mol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd⁸⁶⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man eine Lösung von 8,5 g NaHCO_3 in 50 ml Wasser. Die entstehende Suspension wird unter Rühren mit 10 g (0,08 mol) Benzylmerkptan⁸⁷⁾ versetzt, während 1 1/2 Stunden ganz langsam auf 60°C erwärmt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten.

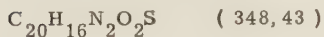
Nach dem Abkühlen nutschts man ab, wäscht den gelben Rückstand mit Wasser und Methanol nach und trocknet i. Vak. Es resultieren 20,5 g (93 %) hellgelbes, sandiges Kristallpulver vom Schmp. 138-140°C. Rf-Wert ~ 0,59; die Substanz bildet ein gelbes Hydrazon.



N-(2-Benzylmerkpto-5-nitrobenzyliden)-phenylamin (35)

13,7 g (0,05 mol) des Aldehyds (34a) werden in 50 ml Toluol mit 5,1 g frisch destilliertem Anilin und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt (theoretisch abzuschei-

dende Wassermenge 0,9 g). Man filtriert die Lösung noch heiß und läßt erkalten. Von den ausgefallenen Kristallen wird abgenutscht - den Rückstand wäscht man gut mit eiskaltem Methanol nach und trocknet an der Luft. Man erhält 16,7 g (95,5 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 153-156°C. Rf-Wert ~ 0,63 .

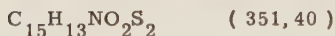


2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkpto)-5-nitrobenzaldehyd (34b)

Zu einer durch Erwärmen bereiteten klaren Lösung von 1,9 g (0,01 mol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd ⁸⁶⁾ in 25 ml Alkohol gibt man nach dem Abkühlen die Lösung von 1 g Natriumhydrogenkarbonat in 7,5 ml Wasser. Unter Rühren werden portionsweise 2 g (0,01 mol) 4-Methylsulfonylbenzylmerkptan (33) zugesetzt und der Ansatz 1 1/2 Stunden bei 60°C gerührt.

Nach dem Erkalten saugt man die gelbe Mutterlauge ab, wäscht den Filterkuchen je einmal mit Methanol, Wasser und Methanol nach, saugt gut trocken und trocknet i. Vak. Man erhält 3,5 g (98 %) hellgelben Kristallsand, der für weitere Umsetzungen rein genug ist (Schmp. 155-157°C). Rf-Wert ~ 0,3, gelbes Hydrazon.

IR: (CHO) 1680 cm⁻¹; (NO₂) 1500, 1340 cm⁻¹; (SO₂) 1290, 1140 cm⁻¹.



2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-nitro-benzo [b] thiophen (36)

1 g (0,0028 mol) des Aldehyds (34b) werden in 15 ml Methanol suspendiert und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dazu tropft man langsam 0,07 g Natrium in 5 ml Methanol gelöst, erhitzt nach beendeter Zugabe

noch eine Stunde zum Sieden und läßt den Ansatz über Nacht stehen.

Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Wasser alkalifrei gewaschen, mit wenig Methanol nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 0,72 g (76 % d.Th.) hellbraune, amorphe Substanz vom Schmelzpunkt 237-240°C. Aus Eisessig mit wenig Kohle umgelöst verbleiben 0,64 g (67 % d.Th.) goldene Kristallnadeln vom Schmp. 240,5 - 241,5°C. Rf-Wert ~ 0,55.

IR: (NO₂) 1510, 1340 cm⁻¹; (SO₂) 1290, 1140 cm⁻¹; (C-S 1090 cm⁻¹).

C₁₅H₁₁NO₄S₂ (333,39)

2. 10. 5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen-1,1-dioxid (42)

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-benzo [b] thiophen-3-carbonsäure (40a)

1,6 g (0,01 mol) Benzo[b]thiophen (2,3) dion⁹⁴⁾ werden in einer Lösung von 1 g Natriumhydroxid in 8 ml Wasser gelöst und filtriert. Dazu gibt man eine Lösung von 2 g (0,01 mol) 4-Methylsulfonylbenzylchlorid^{102,120)} in 8 ml Methanol. Das Gemisch erwärmt sich und ergibt eine grünbraune, trübe Mischung, die in 100 ml Wasser eingerührt und filtriert wird. Das hellgelbe, klare Filtrat wird einmal ausgeäthert und anschließend unter Vermeidung von Erwärmung mit 2n HCl angesäuert. Dabei fällt eine hellbraune, flockige Substanz aus, die bei einstündigem Rühren kristallin wird. Das Glyoxylsäurederivat (39a) wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 2,8 g (80 % d.Th.) rohe 2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkpto)-phenylglyoxylsäure (39a), die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden kann.

a) Ringschluß mit Natriummethylat

2,8 g (0,008 mol) der Glyoxylsäure (39a) werden in 25 ml einer etwa 2 %igen Natriummethylatlösung gelöst und 5 - 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die trübe, gelbe Lösung verdünnt man mit 50 ml Wasser und zieht das Methanol i. Vak. am Rotationsverdampfer ab. Die verbleibende, wäßrige Lösung wird nach dem Erkalten filtriert und mit 100 ml Äther ausgeschüttelt; sie ist anschließend hellgelb und klar. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure unter Zusatz von Eisstücken rührt man den entstehenden Niederschlag noch 1/2 bis 1 Stunde.

Die weiß-rosa Fällung wird abgenutscht, neutral gewaschen und aus wenig Eisessig umgelöst. Man erhält 1,86 g (70 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 242-244°C. Das Chromatogramm zeigt im UV einen schwach blauviolett fluoreszierenden Flecken vom Rf-Wert ~ 0,17.

IR: (COOH) 1670 cm⁻¹; (SO₂) 1300, 1145 cm⁻¹; (CS) 1085 cm⁻¹; (4H) 750 cm⁻¹.

b) Ringschluß mit Piperidin - Eisessig

2,8 g der Glyoxylsäure (39a) werden in 20 ml Essigsäureanhydrid mit 1 ml Piperidin 9 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die noch heiße, klare Lösung zersetzt man durch Einrühren in 100 ml heißes Wasser; dabei setzt sich die Thionaphthencarbonsäure (40a) in braunen Flocken ab. Diese werden nach dem Erkalten abgenutscht und in 50 ml 2n Sodalösung zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird heiß filtriert, nach dem Erkalten zweimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt und anschließend vorsichtig mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die hellbraunen Flocken sammelt man auf einer Nutsche, wäscht mit Wasser neutral und löst aus Eisessig unter Kohlezusatz um. Man erhält beigefarbene Kristalle vom Schmp. 238-243°C in ungefähr 20 %iger Ausbeute. Nach nochmaligem Umlösen aus Eisessig erhöht sich der Schmelzpunkt auf 240-244°C.

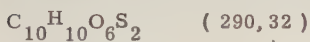


2-(Carboximethylthio)-5-methylsulfonylbenzoesäure (37)

2,8 g (0,01 mol) 2-Brom-5-methylsulfonylbenzoesäure ^{121, 91)} werden durch Zusatz von 1,5 g Natriumhydroxid in 15 ml Wasser gelöst. Dazu gibt man 1,4 g Thioglykolsäure und erhitzt 2 Stunden am Rückfluß. Die abgekühlte, klare, dunkelviolette Lösung wird mit Eisstücken versetzt und im Eisbad vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert - dabei wird die Lösung fast farblos. Nach 2-3 stündigem Stehen im Eisbad nutschts man von dem farblosen Kristallbrei ab, wäscht den Rückstand mit Eiswasser neutral und trocknet bei 80°C.

Man erhält 2,6 g (90 %) farblose, filzige Kristalle vom Schmp. 224-225°C (Rotfärbung ab 180°C und Zersetzung). Nach dem Umlösen aus Wasser erhöht er sich auf 227-228°C.

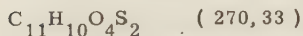
Rf (Fließmittel: Chloroform 70, Aceton 29, Ameisensäure 1) ~ 0,36.



3-Acetoxi-5-methylsulfonylbenzo[b]thiophen (38)

2,9 g (0,01 mol) der Verbindung (37) werden zusammen mit 1,5 g Natriumacetat in 15 ml Essigsäureanhydrid heiß gelöst und anschließend 1/2 Stunde am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird noch heiß vorsichtig in 100 ml kochendes Wasser eingerührt und solange erhitzt, bis alles Anhydrid zersetzt ist; anschließend läßt man erkalten. Dabei scheiden sich hellrosa gefärbte Flocken ab, die beim zweistündigen Rühren im Eisbad kristallisieren. Der Niederschlag wird abgenutschts, mit wenig Eiswasser neutral gewaschen und getrocknet. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes beträgt 114-118°C. Aus wenig Methanol mit einer Spatelspitze Kohle umkristallisiert erhält man 2,3 g (85,6 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 118,5 - 120,5°C (Lit. : 118,5 - 119,5°C ⁸⁸⁾).

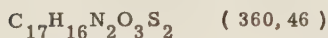
Rf ~ 0,35 ; mit Fluoreszein-Na erhält man gelbe Flecken, die sich später rot verfärben.



5-Methylsulfonyl-2-benzo[b]thiophenchinon-p-dimethylaminoanil ⁸⁸⁾

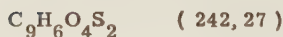
2,7 g (0,01 mol) des Benzo[b]thiophens (38) werden zusammen mit 1,55 g (0,0103 mol) p-Nitrosodimethylanilin in einer Mischung aus 150 ml Wasser und 20 ml Alkohol suspendiert und unter intensivem Rühren 4 Stunden auf 70°C erwärmt. Der Niederschlag wird noch heiß abgenutscht, mit kochendem Wasser gewaschen, bis dieses farblos abläuft, und an der Luft getrocknet. Man erhält 3,5 g (97 % d.Th.) eines grün-violetten Anils, das ab 265°C zu schmelzen beginnt. (Lit. : 70,5 %, Fp. 281-282°C).

Rf ~ 0,23, violetter Fleck.



5-Methylsulfonyl-benzo[b]thiophen-2,3-dion (38a)

7,2 g (0,02 mol) 5-Methylsulfonyl-2-benzo[b]thiophenchinon-p-dimethylaminoanil ⁸⁸⁾ werden mit 18 %iger Salzsäure angerieben und in 75 ml HCl während 30 Minuten im Ultraschallbad zersetzt. Das Chinon (38a) wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 100°C getrocknet. Die braune Substanz löst sich klar in 2n Natronlauge mit goldgelber Farbe, schmilzt bei 203-205°C und fällt in 96 %iger Ausbeute (4,65 g) an.



2-(4-Methylsulfonylbenzylmerkpto)-5-methylsulfonylphenyl-glyoxylsäure (39b)

2,4 g (0,01 mol) des Chinons (38a) werden in 60 ml 2n Natronlauge gelöst und solange gerührt, bis die Gasentwicklung aufhört. Falls die Lösung trübe ist, wird abgenutscht und das Filter mit 5-10 ml Wasser nachgewaschen. Die klare, hellbraune Lösung wird auf 40-50°C erwärmt und mit der ebenfalls klaren Lösung von 2,2 g (0,01 mol) 4-Methylsulfonylbenzylchlorid ¹⁰²⁾ in 12 ml warmem Methanol versetzt. Die sich trübende Lösung wird gerührt, bis sie wieder fast klar geworden ist, dann läßt man abkühlen.

Die kalte Lösung wird u. U. erneut filtriert, mit 100 ml Äther ausgeschüttelt, mit Eisstücken versetzt und unter Rühren mit 18 %iger Salzsäure angesäuert. Die ausfallenden Flocken werden 1/2 Stunde gerührt, abgesaugt und mit kaltem Wasser neutral gewaschen. Das hellgraue Rohprodukt schmilzt nach dem Trocknen zwischen 284-287°C unter Zersetzung und ist für weitere Umsetzungen rein genug. Aus Eisessig umgibt erhöht sich der Schmp. auf 296-298°C; die Ausbeute beträgt 3,7 g (86,5 % d. Th.).

IR : (COOH) 3150, 1725 cm⁻¹; (C=O) 1680 cm⁻¹; (SO₂) 1290, 1140 cm⁻¹.

C₁₇H₁₆O₇S₃ (428,50)

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-methylsulfonyl-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (40b)

2,1 g (0,005 mol) der Glyoxylsäure (39b) werden in 25 ml Methanol suspendiert, durch Zusatz von 25 ml ca. 5 %iger Natriummethylatlösung gelöst und 4 - 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. In den letzten zehn Minuten setzt man etwas Kohle hinzu. Nach dem Abkühlen wird filtriert und anschließend mit 18 %iger Salzsäure angesäuert.

Den hellgrauen Niederschlag rührt man noch 1 Stunde, nutsch ab, wäscht

den Rückstand mit Wasser und eiskaltem Methanol nach und trocknet bei 100°C im Trockenschrank. Man erhält 1,64 g (80 % d.Th.) Rohprodukt vom Schmelzpunkt 302-305°C; aus einem Eisessig/Wasser - Gemisch (2+1) umgelöst resultiert ein hellgrauer Kristallsand vom Schmp. 306-307°C. Die Substanz fluoresziert im UV schwach orange; das DC zeigt einen Rf-Wert von ~ 0,45 (Chloroform 70, Aceton 29, Ameisensäure 1).

IR: (COOH) 3100, 1660 cm⁻¹; (SO₂) 1290, 1140 cm⁻¹.

C₁₇H₁₄O₆S₃ (410,49)

5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen (41)

2 g (0,005 mol) der Verbindung (40b) werden zusammen mit 0,4 g Kupferpulver in 20 ml Chinolin 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die noch heiße Suspension wird in eine Mischung von 10 ml konzentrierter Salzsäure und 50 ml Wasser filtriert. Nach dem Erkalten nutscht man den hellgrauen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Methanol nach und trocknet an der Luft. Die Rohausbeute beträgt 1,7 g (93 % d.Th.) bei einem Schmelzpunkt von 247-254°C. Aus Eisessig mit wenig Kohle umgelöst schmilzt die Substanz bei 259-261°C.

Da das Produkt laut IR-Spektrum noch Spuren Ausgangsprodukt aufweist, erhitzt man in 1 %iger Natriummethylatlösung zum Sieden, saugt nach dem Abkühlen ab und wäscht wie oben angegeben nach. Beim erneuten Umlösen aus Acetonitril erhält man einen Schmp. von 262-264°C. Das Chromatogramm - mit Chloroform/Aceton 8+2 entwickelt - weist einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit dem Rf ~ 0,7 auf.

IR: (SO₂) 1390, 1140 cm⁻¹.

C₁₆H₁₄O₄S₃ (366,48)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 366.

Ber. : C = 52,44 % H = 3,85 %

Gef. : C = 52,59 % H = 3,92 %

5-Methylsulfonyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-benzo[b]thiophen-
1,1-dioxid (42)

3,66 g (0,01 mol) des Thionaphthens (41) werden in 150 ml Eisessig heiß gelöst; dazu tropft man 4 g 30 %iges H_2O_2 und erhitzt noch 30 Minuten zum Sieden. Beim Abkühlen fällt das oxidierte Produkt aus. Es wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, mit Methanol nachgespült und getrocknet. Man erhält 2,6 g (65 %) hellgelbe, feinkristalline Substanz vom Schmelzpunkt $284-286^{\circ}C$. Aus Eisessig mit wenig Kohle umkristallisiert ergeben sich farblose Kristallnadeln vom Schmp. $290-291^{\circ}C$.

Rf-Wert (Chloroform/Aceton 8+2) $\sim 0,4$; der Fleck weist eine stark blaue Fluoreszenz auf.

IR: (SO_2) $1300, 1140\text{ cm}^{-1}$ (sehr breit).

$C_{16}H_{14}O_6S_3$ (398,48)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 398.

LITERATURVERZEICHNIS ⁺⁾

- 1) N. v. J a n c s o und H. v. J a n c s o:
Z. Immunitätsforsch. 86, 1 (1935)
- 2) K. S c h e r n und R. A r t a g a v e y t i a - A l l e n d e:
Z. Immunitätsforsch. 89, 21 u. 484 (1936)
- 3) M a y & B a k e r L t d . (A . J . E w i n s und J . N . A s h l e y):
Brit. Pat. 510097 (27.7.1939) C. A. 34, 4079³ (1940)
- 4) E . M . L o u r i e und W. Y o r k e:
Ann. Trop. Med. Parasitol. 33, 289 (1937)
- 5) A . J . H e n r y:
Nature (London) 152, 690 (1943)
- 6) O . D a n n , E . H i e k e , H . H a h n , H . - H . M i s e r r e ,
G . L ü r d i n g und R . R ö ß l e r:
Liebigs Ann. Chem. 734, 23-45 (1970)
- 7) O . D a n n , G . B e r g e n , E . D e m a n t und G . V o l z:
Liebigs Ann. Chem. 749, 68-89 (1971)
- 8) O . D a n n:
Dtsch. Apoth. - Ztg. 108, 1595 (1968)
- 9) H . J e n s c h:
D.B.P. 878 651 v. 22.5.1951 ref. C. 54, 1544 (1954)
US-Pat. 2 673 197 Ref. C.A. 49, 6303h (1955)
- 10) E . F i n k und O . D a n n:
In Actes du colloque: Les Moyens de lutte contre les Trypanosomes
et leurs Vecteurs, S. 297, Institut d'Elevage et de Medecine veteri-
naire des Pays Tropicaux, Paris 1974

+) Bei der Angabe von Referaten in C. A. oder C. wurde die
Originalliteratur nicht eingesehen.

- 11) O. Dann:
Development of Chemotherapeutic Agents for Parasitic Diseases
North Holland Publishing Company (Amsterdam) 1975
- 12) L. Bichowsky - Slomnitzky:
J. Bacteriol. 55, 27-31 (1948); ref. C.A. 42, 2316h (1948)
- 13) R. Wien, J. Harrison und W.A. Freeman:
Brit. J. Pharmacol. 3, 211-218 (1948); ref. C.A. 43, 3064f (1949)
- 14) M.D. Eaton, E. Perry, Ch. G. Levenson und
J.G. Gocke:
J. Immunol. 68, 321-334 (1952)
- 15) G. Mußgug:
Pharmazie 4, 207 (1949)
- 16) I. Snapper:
J. Am. Med. Assoc. 133, 157 (1947); ref. unter 15)
- 17) G. Ehrhart und H. Ruschig:
Arzneimittel, Bd. 2, Vlg. Chemie, Weinheim/Bergstraße 1968
- 18) O. Dann, G. Volz, E. Demant, W. Pfeifer,
G. Bergen, H. Fick und E. Walkenhorst:
Liebigs Ann. Chem. 1973, 1112-1140
- 19) G. Bergen:
Dissertation Erlangen 1968
- 20) O. Dann, R. Fernbach, W. Pfeifer, E. Demant,
G. Bergen, S. Lang und G. Lürding:
Liebigs Ann. Chem. 760, 37-87 (1972)
- 21) A. Pinner:
"Die Imidoäther und ihre Derivate", Vlg. Oppenheim, Berlin 1892

- 22) R. J. Sundberg:
 "The Chemistry of Indoles", Academic Press New York u. London
 1970 a) S. 182 und 183 b) S. 184
- 23) J. I. G. Cadogan, M. Cameron - Wood, R. K. Mackie
 und R. J. G. Searle:
 J. Chem. Soc. (London) 1965, 4831
- 24) A. J. Ewins:
 U.S. 2 395 471 26.2.1946, ref. C.A. 40, P 4082⁴ (1946) und
 U.S. 2 510 047 30.5.1950, ref. C.A. 44, P 9481i (1950)
- 25) J. N. Ashley und J. O. Harris:
 J. Chem. Soc. (London) 1946, 567
- 26) G. Banse:
 Chem. Ber. 27, 2162 (1894)
- 27) J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery
 und A. D. H. Self:
 J. Chem. Soc. (London) 1942, 103-116 (115); ref. C.A. 36,
 3498⁴ (1942)
- 28) L. Weisler, Privatmitteilung an S. V. Lieberman und
 R. Connor:
 Org. Syn. Coll. Vol. II, 441, John Wiley and Sons Inc. New York
 (1948)
- 29) S. Yoshina, A. Tanaka und K. Yamamoto:
 Yakugaku Zasshi 88, 65-70 (1968); ref. C.A. 69, 27134h (1968)
- 30) D. N. Robertson:
 J. Org. Chem. 25, 47-49 (1960)
- 31) H. Feuer, H. Friedman:
 J. Org. Chem. 40, 189ff (1975)
- 32) M. Freund und H. H. Reitz:
 Chem. Ber. 39, 2235 (1906)

- 33) S.M. Tsang, E.H. Wood und J.R. Johnson:
Org. Syn. 24, 75, John Wiley and Sons Inc., New York (1944)
- 34) Analog K. Clarke:
J. Chem. Soc. (London) 1957, 3807
- 35) O. Chrzescinski:
Dissertation Straßburg 1911
- 36) G. Volz:
Unveröffentlichte Versuche 1975
- 37) R.E. Parker:
Chem. Rev. 59, 737 (1959)
- 38) H.O. House:
J. Am. Chem. Soc. 77, 3070 (1955)
- 39) D. Zeh:
Dissertation Erlangen 1975
- 40) W.O. Kermack, W.H. Perkin jr. und R. Robinson:
J. Chem. Soc. (London) 1921, 1625
- 41) H. Char:
Dissertation in Vorbereitung
- 42) R.J. Sundberg:
J. Org. Chem. 30, 3604 (1965)
- 43) C. Barkenbus und J.B. Holtzclaw:
J. Am. Chem. Soc. 47, 2190 (1925)
- 44) R. Biebl:
Dissertation Erlangen 1962
- 45) H. Fick:
Dissertation Erlangen 1971
- 46) M. Matell:
Arkiv Kemi 10, 179-181 (1956); ref. C.A. 51, 8069a (1957)

- 47) G. Becker:
Diplomarbeit Erlangen 1973
- 48) H. Fick:
Unveröffentlichte Versuche (Laborjournal 1970)
- 49) H. Char:
Unveröffentlichte Versuche (Laborjournal 1975)
- 50) H. P o m m e r:
Angew. Chem. 72, 911 (1960)
- 51) C I B A Ltd.:
Fr. 1 503 429 25.11.1967; ref. C.A. 69, 96874m (1968)
- 52) D.L. Hufford, D.S. Tarbell und T.R. Koszalka:
J. Am. Chem. Soc. 74, 3016 (1952)
- 53) S. Trippet und D.M. Walker:
J. Chem. Soc. (London) 1961, 1266
- 54) P. Pfeiffer:
Chem. Ber. 51, 563 (1918)
- 55) F.J. Wolf und J. Weijlard:
Org. Syn. 35, 18, John Wiley and Sons Inc. New York (1955)
- 56) S.S. Novikov und G.A. Shvekhgeimer:
Otdel. Khim. Nauk 1960, 673; ref. C.A. 54, 22474h (1960)
- 57) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg,
G. Ryser und P. Zeller:
Helv. Chim. Acta 40, 1247 (1957)
- 58) E.R.H. Walker:
Chem. Soc. Rev. 5, 23-50 (1976)
- 59) G. Carrara, R. Ettorre, F.Fava, G. Rolland,
E. Testa und A. Vecchi:
J. Am. Chem. Soc. 76, 4391 (1954)

- 60) W.N. White und W.K. Fife:
J. Am. Chem. Soc. 83, 3846 (1961)
- 61) G. Cignarella, C.R. Pasqualucci, E. Occelli
und E. Testa:
Ann. Chim. (Rome) 58, 982-990 (1968); ref. C.A. 70, 28559h
(1969)
- 62) W.G. Young:
Science 117, 473 (1953)
- 63) F.F. Caserio, G.E. Dennis, R.H. DeWolfe und
W.G. Young:
J. Am. Chem. Soc. 77, 4182 (1955)
- 64) B. Elpern, L.N. Gardner und L. Grumbach:
J. Am. Chem. Soc. 79, 1954 (1957)
- 65) R.S. Tewari, N. Kumari und P.S. Kendurkar:
J. Chem. and Eng. Data 21, 125 (1976)
- 66) O. Dann und P. Nickel:
Liebigs Ann. Chem. 667, 101-116 (1963)
- 67) D.G. Ott, F.N. Hayes, E. Hansbury und V.N. Kerr:
J. Am. Chem. Soc. 79, 5448 (1957)
- 68) H. Kauffmann:
Die Beziehungen zwischen Fluoreszenz und chemischer Konstitution.
Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge 1906.
- 69) T. Förster:
Fluoreszenz organischer Verbindungen,
Vlg. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1951
- 70) O. Dann und M. Kokorudz:
Chem. Ber. 91, 181-187 (1958)
- 71) H. Hahn:
Dissertation Erlangen 1965

- 72) H. Burton und P.F. Hu:
J. Chem. Soc. (London) 1948, 604-605
- 73) A.W. Wagner:
Chem. Ber. 99, 375-376 (1966)
- 74) F. Vögtle, R.G. Lichtenthaler und M. Zuber:
Chem. Ber. 106, 719-720 (1973)
- 75) P. Rumpf:
Bull. Soc. Chim. France 7, 632-634 (1940); ref. C.A. 36,
2865³ (1942)
- 76) E. Hieke:
Dissertation Erlangen 1961
- 77) K. v. Auwers, H. Bundesmann und F. Wieners:
Liebigs Ann. Chem. 447, 162 (1926)
- 78) Houben-Weyl 4/2 S. 95 (1955):
Methoden der organischen Chemie, G. Thieme Verlag Stuttgart
(1955)
- 79) H.-H. Misserre:
Dissertation Erlangen 1966
- 80) P. Nickel:
Laborjournal 1964
- 81) D.S. Rao und B.D. Tilak:
J. Sci. Ind. Res. (India) 18B, 77-84 (1959); ref. C.A. 54,
1484f (1960)
- 82) J.E. Banfield, W. Davies, N.W. Gamble und
S. Middleton:
J. Chem. Soc. (London) 1956, 4791
- 83) K. Fries, H. Heering, E. Hemmeke und G. Siebert:
Liebigs Ann. Chem. 527, 110 (1937)

- 84) R. Rößler:
Dissertation Erlangen 1959
- 85) W. Sahm, E. Schinzel und P. Jürgens:
Liebigs Ann. Chem. 1974, 523
- 86) H. Erdmann:
Liebigs Ann. Chem. 272, 153 (1892)
- 87) C. Märcker:
Liebigs Ann. Chem. 136, 75 (1865)
- 88) N.S. Dokunikhin und Y.E. Gerasimenko:
Zhur. Obshchei Khim. 31, 1927-1931 (1961); ref. C.A. 55,
24018d (1961)
- 89) W. Siegrist, F. Staehelin und J. Rohner:
Swiss P. 351 281 28.2.1961; ref. C.A. 55, 27905h (1961)
- 90) E. Jucker, A. Lindenmann und F. Gadiant:
Swiss. P. 426 865 30.6.1967; ref. C.A. 68, 68728c (1968)
- 91) F. Künzle und J. Schmutz:
Helv. Chim. Acta 52, 622-628 (1969)
- 92) N.S. Dokunikhin und Y.E. Gerasimenko:
Zh. Obshch. Khim. 30, 635-638 (1960); ref. C.A. 54,
21763h (1960)
- 93) D.J. Cram, C.A. Kingsbury und A. Langemann:
J. Am. Chem. Soc. 81, 5789 (1959)
- 94) R. Pummerer:
Chem. Ber. 43, 1370 (1910)
- 95) Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie,
E. Merck, Darmstadt 1970
- 96) M. Harfenist, A. Bavley und W.A. Lazier:
J. Org. Chem. 19, 1608 (1954)

- 97) R.A. Cutler, R.J. Stenger und C.M. Suter:
J. Am. Chem. Soc. 74, 5475 (1952)
- 98) W.A. Gregory:
U.S. 2 763 692 18.9.1956; ref. C.A. 51, 4429c (1957)
- 99) T. Zincke und W. Frohneberg:
Chem. Ber. 42, 2728 (1909)
- 100) R. Möhlau:
Chem. Ber. 15, 2465 (1882)
- 101) F.G. Bordwell und H.M. Andersen:
J. Am. Chem. Soc. 75, 6021 (1953)
- 102) N.P. Buu-Hoi und N. Hoán:
J. Org. Chem. 17, 355 (1952)
- 103) H.B. Hass und M.L. Bender:
J. Am. Chem. Soc. 71, 1767 (1949)
- 104) J.M. Landesberg, L. Katz und C. Olsen:
J. Org. Chem. 37, 930 (1972)
- 105) A.C. Cope, P.A. Trumbull und E.R. Trumbull:
J. Am. Chem. Soc. 80, 2844 (1958)
- 106) Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. W. Dittmar,
Arbeitsgruppe Chemotherapie der Hoechst A.G.
- 107) R.N. McDonald und T.W. Campbell:
J. Org. Chem. 24, 1969-1975 (1959); ref. C.A. 54,
24528d (1960)
- 108) Organikum, S. 369, 9. Aufl.
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970
- 109) D. Schweizer:
Chromosoma 58, 307-324 (1976)

- 110) A.J. Fatiadi:
Synthesis 1976, 155
- 111) H.R. Todd und R.L. Shriner:
J. Am. Chem. Soc. 56, 1382 (1934)
- 112) J. Hocker, K. Ley und R. Merten:
Synthesis 1975, 334-335
- 113) A. Lüttringhaus und H.-W. Dirksen:
Angew. Chem. 75, 1059-1068 (1963)
- 114) Kodak Soc. Anon.
P. Belg. 641 415 16.4.1964; ref. C.A. 63
P 3092h (1965)
- 115) T.S. Price und D.F. Twiss:
J. Chem. Soc. 95, 1726 (1909)
- 116) H.D. Hartough und S.L. Meisel:
Compounds with Condensed Thiophene Rings S.156 ff,
Interscience Publishers Inc., New York 1954
- 117) A. Albert:
Chemie der Heterocyclen, S. 296 ff
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962
- 118) E. Fink:
Privatmitteilung
- 119) M. Chaix:
Bull. Soc. Chim. France 53, 700 (1933)
- 120) M.W. Goldberg und L.M. Jampolsky:
US 2 624 738 6. Januar 1953; ref. C.A. 48, 189 c (1954)

- 121) B.M. B l o o m und J.F. M u r e n :
Belg. Pat. 647 066 26.10.1964 ; ref. C.A. 63, 11512 g
(1965)
- 122) Q.N. P o r t e r :
Australian J. Chem. 20, 103 (1967)
- 123) P. N i c k e l :
Dissertation Erlangen 1961
- 124) H.A. S t a a b :
Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 406
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962
-

LEBENS LAUF

12. 5. 1947 Geboren in Berlin/Spandau als zweites von zwei Kindern
Vater: Hans-Joachim Wolff, Apotheker
Mutter: Ruth Wolff, geb. Arndt, Apothekerin +
- 1953 - 1957 Besuch der Mädchenbürgerschule in Detmold
- 1957 - 1961 Besuch des Gymnasiums Leopoldinum II in Detmold
- 1961 - 1964 Besuch der Realschule in Detmold
- 1964 - 1966 Besuch des Gymnasiums Leopoldinum I in Detmold
7. 11. 1966 Abitur am Gymnasium Leopoldinum I in Detmold
- Nov. 1966 - Apothekerpraktikant in der Adler-Apotheke in Detmold
- Sept. 1968
18. 9. 1968 Pharmazeutisches Vorexamen in Detmold
- Mai 1969 - Studium der Pharmazie in Erlangen
- Okt. 1972
27. 10. 1972 Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen
- ab 1. 11. 1972 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei Herrn
Professor Dr. O. D a n n am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
18. 5. 1973 Approbation als Apotheker
30. 5. 1973 Eheschließung mit der Apothekerin Reina Eggert
aus Emden
26. 11. 1976 Geburt eines Sohnes
- ab 1. 11. 1973 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990